

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

B. BEHRENS
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
KIEL

K. WAGNER
PROFESSOR FÜR GERICHTLICHE MEDIZIN
MAINZ

16. BAND, 1. HEFT
MIT 9 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 20. MÄRZ 1956)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1956

Arch. Toxikol.

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930. (Band 1 bis 5 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“.) Unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft sowie von E. Hesse und E. G. Starkenstein, ab Band 4 (1933) auch von A. Brünig, F. Flury, V. Müller-Hess u. a. herausgegeben von H. Fühner, von Band 7 (1936) bis Band 15/2 (1954) von B. Behrens.

Leipzig-Berlin, F. C. W. Vogel, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 72.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20.

oder

Professor Dr. K. Wagner, (22 b) Mainz, Langenbeckstraße 1.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. a. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg

Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 27901

Berlin W 55

Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

Band 16

Inhaltsverzeichnis

1. Heft

Seite

BOHNÉ, G., Über tödliche Cholinvergiftung	1
BERIĆ, T., und J. FALIŠEVAC, Bleienccephalopathie und schwere Bleivergiftungen durch den Genuß bleihaltigen Weines	8
SEELIGER, J., Über eine seltene Vergiftung mit weißer Nieswurz	16
FRKETIĆ, J., Ein Fall medizinischer Vergiftung mit Aconitin	18
ALLIES, F., Zwei Fälle von Atropinvergiftung bei Kindern	21
SZIRMAI, E., und E. BAJUSZ, Dinitrobenzolvergiftung. Beobachtungen zur Frage des Stress im Kindesalter	23
BREINLICH, J., Tödliche Vergiftung mit 4,6-Dinitro-o-kresol. Beitrag zur Analyse	28
PREIBILLA, O., Zur Toxikologie des „Persedons“. (Bericht über die bisher beobachteten und vier neue Vergiftungsfälle.) Mit 2 Textabbildungen	34
SCHMIDT, G., und B. AROLD, Über die Nachweisbarkeit von Trapanal (= Pentothal) im Harn. Mit 4 Textabbildungen	50
MASSMANN, W., und K. STRENGE, Beitrag zur Bestimmung von Schwefelkohlenstoff im Blut. Mit 1 Textabbildung	58
VIDIĆ, E., Eine Methode zur Identifizierung papierchromatographisch isolierter Arzneistoffe. Mit 2 Textabbildungen	63
REDETZKI, H., und K. JOHANNISMEIER, Grundlagen und Ergebnisse der enzymatischen Äthylalkoholbestimmung	73



Druckfehlerberichtigung

zur Arbeit KURZ und WALLER: „Die Genauigkeit der optischen Bestimmung von Kohlenoxyd-Hämoglobin im Blut“, Arch. Toxikol. Bd. 15. 291—305 (1955).

In den Gleichungen 2a und 2b auf S. 304 sind die Klammern (s. Gleichung 2 auf S. 295) nicht gesetzt worden. Die Gleichungen müssen lauten:

$$327,87 \times \left(\frac{\epsilon_{949}}{\epsilon_{979}} - 1,233 \right) = \% \text{ Hb CO.} \quad (2a)$$

$$13,69 \times \left(\frac{\epsilon_{436}}{\epsilon_{978}} - 10,35 \right) = \% \text{ Hb CO.} \quad (2b)$$

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität
Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. F. WIETHOLD)

Über tödliche Cholinvergiftung

Von

G. BOHNE

(Eingegangen am 15. Juli 1955)

Am 25. 9. 51 war der 51jährige Montageleiter X. wegen einer Cholecystitis auf der internen Abteilung eines Krankenhauses aufgenommen worden. Der Stationsarzt gab am 27. 9. 51 bei der Morgenvisite der 26jährigen stellvertretenden Stationsschwester, die vor dem 1. 7. 51 auf keiner internen Station gearbeitet hatte, die Anweisung, für den kommenden Tag eine Mischspritze aus 10 cm³ Decholin und 10 cm³ Protocid für den Patienten X aufzuziehen. Die Schwester verstand aber infolge eines Hörfehlers statt „Decholin“ „Cholin“. Sie notierte letzteres auf ihrem Merktzettel und anschließend auch auf der Fieberkurve und bereitete die Spritze am 28. 9. 51 vor, indem sie neben einer 10 cm³-Ampulle Protocid auch eine 10 cm³-Ampulle Cholin, die allerdings die Aufschrift trug „Zur Herstellung von Lösungen für eine intravenöse Infusion“, in einer Rekordspritze aufzog. Diese Aufschrift hatte die Schwester allerdings nach ihrer eigenen Einlassung nicht gelesen, zumindest aber nicht so verstanden, daß die Cholinampulle ausschließlich zur intravenösen Infusion bestimmt ist. In dem in Frage kommenden Krankenhaus war es üblich, zur Kontrolle die leere Ampulle über die Kanüle zu stülpen. Bei Mischspritzen wurde die zweite leere Ampulle neben die Spritze auf das Tablett gelegt. In jedem Falle lag außerdem noch ein Namensschild des Patienten dabei, für den die Spritze bestimmt war. Durch diese Maßnahme sollten Verwechslungen ausgeschlossen werden. An dem betreffenden Tag hatte die Schwester die leere Protocidampulle über die für den Patienten X. bestimmte Injektionsnadel gestülpt. Ob auch die leere Cholinampulle auf dem Tablett neben dem Namensschild des Patienten lag, wie die Schwester angab, oder ob die in Frage kommende leere Ampulle nach Darstellung des Arztes in einer kleinen Nierenschale lag, war nicht mehr sicher feststellbar. Jedenfalls verglich der Arzt nicht mehr die Beschriftung beider Ampullen mit seiner Ordination. Er war der Auffassung, daß beide von ihm verordneten Mittel, also Protocid und Decholin, sich in der Spritze befänden. Nachdem Dr. Y. den Patienten auf den zu erwartenden unangenehmen und bitteren Geschmack aufmerksam gemacht hatte, injizierte er. Als X. zu klagen begann, riet ihm Dr. Y. sich nicht so anzustellen. Nach der Injektion von etwa 7 cm³ der Lösung erlitt X. einen schweren Kreislaufkollaps,

dem ganz kurze Zeit später der Tod folgte, ohne daß es noch möglich gewesen wäre, therapeutische Gegenmaßnahmen zu treffen. Der tragische Irrtum hat sich erst kurz nach dem Ableben des Patienten herausgestellt.

Die Leiche von X. wurde am 1. 10. 51 von uns gerichtlich seziert. Die Obduktion ergab die Erscheinungen einer akuten Herz- und Kreislaufhlähmung. Die anatomische Beschaffenheit der Kreislauforgane erklärte diesen plötzlichen Tod nicht. Die Erhebung der Befunde wurde allerdings durch die vorgeschrittene Leichenfäulnis erschwert. An pathologisch-anatomischen Veränderungen fanden sich im wesentlichen eine Fettleber, eine Cholecystitis sowie eine Cholelithiasis mit einer Verlegung des Ductus cysticus. Durch die mikroskopischen Ergänzungsuntersuchungen konnten die makroskopischen Befunde weitgehendst erhärtet werden, darüber hinaus war aber noch eine beginnende, fettige Myodegeneratio cordis diagnostizierbar, die nach ihrem Grad bei der Konkurrenz der Todesursache nicht ins Gewicht fiel. Bemerkenswert erscheint uns nur noch der Hinweis, daß die Leber seit längerer Zeit geschädigt war und somit zu einer gewissen Kreislaufbelastung und sehr wahrscheinlich auch zu einer, wenn auch nicht erheblichen, Stoffwechselstörung geführt hatte. Höchstwahrscheinlich waren aber die degenerativen Leberschäden Folge der Cholelithiasis, und nicht etwa einer schon bestandenen Kreislaufinsuffizienz.

Durch diesen Sachverhalt wird eine Reihe von Problemen aufgeworfen, die teils forensisch-medizinischer und teils pharmakologisch-toxikologischer Art sind. Vom Gericht und den ärztlichen Sachverständigen waren unter anderem zu prüfen: Die ärztliche Sorgfaltspflicht, eine eventuelle Fahrlässigkeit und die Voraussehbarkeit der Wirkung bei Verwechslung des Medikamentes.

Der Arzt hatte dem Patienten etwa 0,7 g der wirksamen Substanz Cholin injiziert. Dies ist aber eine Konzentration, die nach unserer Auffassung weit über die Einzelmaximaldosis hinausgeht. EICHHOLTZ empfiehlt beispielsweise bei einer paroxysmalen Tachykardie nur die Injektion von 0,025—0,03 g Cholin intravenös. Wenn sich Cholin aber auch auf andere Indikationsgebiete, z. B. Lebercirrhose (HARTMANN und LEUSCHER), Virushepatitis (KNIPPING), akute und latente Hepatopathien (CZECH), Hyperthyreose (ESPOSTI), Diabetes mellitus und lipotrope Therapie (PELLNER und WALDMANN), Leberparenchymschäden (SCHIED), Lymphogranulomatose (GÄNSSLEN und MARTIN), erstreckt, so ist in keinem Fall eine derartige Dosis intravenös, es sei denn zur Dauertropfinfusion, sondern hauptsächlich per os oder subcutan appliziert worden. Es wurde von uns in foro vorgetragen, daß die übermäßige Dosis von Cholin bei intravenöser Verabfolgung zu einer schlagartigen extremen Reizung des Parasympathicus geführt hat, was höchstwahrscheinlich

eine starke Hypotonie und Bradykardie zur Folge hatte, so daß innerhalb weniger Augenblicke der Tod eintrat. Es wurde daher ein Kausalzusammenhang zwischen dem Tod des Patienten und der diesem verabfolgten Cholininjektion mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bejaht.

In der Hauptverhandlung vor dem Landgericht in Z. wurde Dr. Y. wegen fahrlässiger Körperverletzung zu einer Geldstrafe verurteilt. In der Urteilsbegründung heißt es unter anderem wörtlich wie folgt:

„Die im ... Krankenhaus wie auch anderwärts bestehende Übung, trotz des Ausbildungsgrades der Schwestern dem Arzt die leeren Ampullen mit vorzulegen, hatte ihren guten Sinn, weil sie auch Hörfehler ausschloß. Der Zweck dieser Vorsichtsmaßnahme war auch dem Angeklagten als Arzt zweifelsfrei bekannt. Er verstieß deshalb gegen seine ärztliche Sorgfaltspflicht, wenn er von dieser zur Anwendung von Nachteilen bestimmten Kontrollmöglichkeit keinen Gebrauch machte. Das läuft durchaus nicht, wie die Sachverständigen meinen, auf eine Überspannung der Anforderungen hinaus. Die Männerstation hatte etwa 18—20 Betten, und in der Regel hatte der Angeklagte am Tage 5—10 Spritzen zu geben. Es handelt sich also um eine kleine Mühe, die den Angeklagten weder zeitlich noch leistungsmäßig besonders in Anspruch nahm, und die er bei weittragender Bedeutung nicht außer acht lassen durfte. Besondere Umstände, die selbst diese Unterlassung als noch verzeihlich erscheinen lassen könnten, wie z. B. die Notwendigkeit eines schnellen Eingriffs bei gleichzeitig erforderlicher Konzentration auf einen anderen Vorgang, liegen nicht vor.

Diese Pflichtversäumnis des Angeklagten wird jedoch erst dann schuld begründend, wenn der Angeklagte in seiner damaligen Lage die ursächliche Bedeutung seines pflichtwidrigen Verhaltens für den eingetretenen Erfolg im Endergebnis voraussehen konnte. Die Kammer hat die Voraussehbarkeit des Todeserfolges um deswillen verneint, weil der Angeklagte — wie oben ausgeführt — darauf vertrauen konnte, daß die ausgebildete Krankenschwester ..., wenn sie sich schon verhöhrt hatte, wenigstens lesen konnte und bei der Erfüllung ihres Auftrags keine Ampulle verwendete, die schon nach ihrer Beschriftung zum Füllen einer Spritze nicht bestimmt war. Ebenso wie der ersten Stationschwester, der Zeugin ..., nach ihrer Bekundung die Aufziehung einer Spritze mit Cholin aufgefallen wäre, hätte sie auch der Schwester ... (stellvertretende Stationschwester = Anmerkung des Autors) schon nach dem auf der Ampulle angegebenen Verwendungszweck auffallen müssen. Der Angeklagte konnte deshalb, als er die Kontrolle der Spritze pflichtwidrig unterließ, nicht damit rechnen, daß die Schwester ... zum Aufziehen der Spritze eine Ampulle verwendet hatte, die statt einer zum Spritzen bestimmten Flüssigkeit eine solche zu Infusionszwecken enthielt. Bei der Verwendung einer zum Spritzen bestimmten Ampulle wäre aber auch im Falle einer Verwechslung nach dem Gutachten der Sachverständigen mit dem Tod des Patienten im allgemeinen nicht zu rechnen gewesen. Dagegen war die gesundheitliche Schädigung des Patienten im Falle einer solchen Verwechslung nach dem Gutachten der Sachverständigen für den Angeklagten voraussehbar. Die Kammer hat deshalb den Angeklagten nicht wegen fahrlässiger Tötung, sondern nur wegen fahrlässiger Körperverletzung (Verg. n. § 250 StGB.) bestraft.“

Hierzu ist zu sagen, daß unsererseits in der Hauptverhandlung darauf hingewiesen wurde, daß im Falle einer Verwechslung einer handelsüblichen Ampulle durchaus mit einem schweren Kreislaufkollaps, möglicherweise sogar mit dem Eintritt des Todes, zu rechnen ist. Es

müssen hierbei unseres Erachtens unbedingt die unterschiedliche Resistenzlage des Patienten, die Applikationsart und eine eventuelle vorhandene Allergie gegen ein nicht indiziertes Medikament mitberücksichtigt werden. Die Frage, ob Dr. Y. damit rechnen mußte, daß ihm von der Schwester ein falsches Medikament gereicht wurde, oder ob er sich auf genaue Durchführung seiner Anordnung verlassen konnte, wurde von den ärztlichen Sachverständigen dahingehend beantwortet, daß letzteres der Fall sei, denn sonst wäre jedes ärztliche Hilfspersonal weitgehend überflüssig. In diesem Zusammenhang sei die Ansicht von GOLDHAHN erwähnt, der angibt, daß ein Arzt nach einem RG.-Urteil die Herstellung einer Arzneilösung durch eine Schwester ausführen lassen darf. Folglich muß er nach Ansicht GOLDHAHNs auch berechtigt sein, der Schwester die Füllung einer Injektionsspritze anzuvertrauen. GOLDHAHN führt aus:

„Nach wiederholten gerichtlichen Bekundungen ist jeder Staatsbürger dazu verpflichtet, amtliche Bekanntmachungen nicht nur zu *lesen*, sondern sogar zu *verstehen*, eine Forderung an die geistige Leistungsfähigkeit des Staatsbürgers, die weit größer ist als die Forderung, die Aufschrift einer Medikamentflasche oder Ampulle richtig zu lesen. Es muß auch *eindeutig festgestellt* werden, daß die richtige Füllung einer Spritze und das richtige Zureichen eines Medikaments keineswegs eine Handlung darstellt, die *besondere fachliche Kenntnisse* verlangt. Es handelt sich hierbei vielmehr um eine ganz *allgemeine Sorgfaltspflicht*, die sich in keiner Weise von der Beachtung amtlicher Bekanntmachungen, amtlicher Warnungsschilder usw. unterscheidet und analogen Tätigkeiten des täglichen Lebens und anderer Berufszweige (z. B. im Kleinhandel mit Drogen, Lebensmitteln usw.) entspricht.“

In diesem Zusammenhang ist noch eine Fallveröffentlichung von SCHLÄGER, v. BARGEN und KOOPMANN erörtert worden. GOLDHAHN teilt hierüber folgendes mit:

„Ein Krankenhausarzt hatte einer Lehrschwester eine Arzneidosis *mündlich* mitgeteilt. Infolge Mißverstehens war es zur Überdosierung gekommen. Nun stellte sich KOOPMANN als Sachverständiger auf den Standpunkt, es wäre ein Fehler des Arztes gewesen, die betreffende Verordnung *mündlich* zu geben, dies hätte auch im Krankenhaus auf *schriftlichem Wege* geschehen müssen. Er leitete diese Forderung daraus her, daß außerhalb des Krankenhauses Rezepturzwang bestünde. Dieser Auffassung und Forderung ist energisch zu widersprechen. Sie deckt sich in keiner Weise mit der allgemeinen Krankenhauspraxis und hat als eine unmögliche Überspannung der ärztlichen Sorgfaltspflicht zu gelten. GOLDHAHN hat seinerzeit gegen die Ausführungen von KOOPMANN Stellung genommen.“

Wir sahen uns daher schon damals veranlaßt, durch entsprechende pharmakologische Untersuchungen festzustellen, wie der pharmakodynamische Wirkungsmechanismus bei intravenöser Cholinapplikation überhaupt, und wie hoch die Dosis letalis ist. Hierüber soll noch berichtet werden.

Inzwischen haben jedoch sowohl die Verteidigung als auch die Staatsanwaltschaft beim Bundesgerichtshof Revision eingelegt. Die Beschwerde des Arztes wurde verworfen. In der Begründung wurde jedoch unter anderem folgendes festgestellt:

„Durch die irrige Ansicht des Landgerichtes, der Angeklagte hätte im Falle einer Verwechslung der Injektionsmittel nicht mit dem Tode des Patienten zu rechnen brauchen, ist der Angeklagte nicht beschwert. Diese Frage ist im Zusammenhang mit der Revision der Staatsanwaltschaft zu behandeln.“

Der Revision der Anklagebehörde hingegen wurde stattgegeben, und zwar mit folgender Begründung:

„Das Rechtsmittel der Anklagebehörde wendet sich im wesentlichen gegen die Auffassung des Landgerichtes, daß der Angeklagte als Folge einer Verwechslung nur mit Gesundheitsschädigungen des Patienten, nicht aber mit einem tödlichen Ausgang hätte rechnen müssen. Diese Rüge ist begründet. Bei der vom Landgericht wiedergegebenen allgemein üblichen Vorbereitung von Spritzen durch die Schwester gehört es grundsätzlich nicht zu der Aufgabe der Hilfsperson, von sich aus die Verordnung des Arztes nachzuprüfen. Sie braucht deshalb die Anweisungen auf den Ampullen regelmäßig nicht durchzulesen und nicht zu überlegen, ob die darauf angegebene Verordnungsweise der Verordnung des Arztes entspricht. Ihre Kenntnisse und Erfahrungen reichen nicht aus, um ihr ein sicheres Urteil darüber zu erlauben, ob eine ärztliche Verordnung, die der aufgedruckten Verordnungsweise zuwiderläuft, im *Einzelfall* angebracht ist oder nicht. Sie vermag auch regelmäßig nicht zu beurteilen, ob die Verordnung eines nach der Ampullenaufschrift ungeeigneten Mittels etwa deshalb angebracht ist, weil es nach der ihr erteilten Anweisung mit anderen Mitteln gemischt wird. Die Auffassung des Landgerichtes, der Angeklagte habe nicht voraussehen brauchen, daß die von ihm beauftragte Schwester Cholin statt Decholin verwenden könnte, weil die Aufschrift der Ampulle die Gefährlichkeit dieses Mittels ergeben hätte, ist deshalb nicht haltbar.

Darüber hinaus läßt das angefochtene Urteil eine nähere Begründung dafür vermissen, daß der Angeklagte bei Hörfehlern und Verwechslungen im allgemeinen nicht damit zu rechnen brauchte, daß der Tod des Patienten nicht eintreten werde. Eine Nachprüfung dieser Ansicht des Tatrichters durch die Revision setzt voraus, daß näher dargelegt wird, welche Mittel nach den damals vorhandenen Beständen möglicherweise verwechselt werden konnten. Auch wenn sich unter diesen Mitteln keine Gifte oder Opiate befanden, hätte das Landgericht näher erörtern und prüfen müssen, ob der Arzt nicht für den Fall einer Verwechslung oder unrichtigen Dosierung mit dem Tod des Patienten rechnen muß. Hierbei ist vor allem der Erfahrungssatz zu berücksichtigen, daß bei einem von der Regel abweichenden Krankheitsverlauf und der besonderen körperlichen Verfassung eines Patienten im Einzelfall Folgen eintreten können, die nach Art und Schwere von den typischen Folgen der Verwendung ungeeigneter Heilmittel abweichen. Dieser Mangel ausreichender Feststellungen zwingt zur Aufhebung des Urteils. In der neuen Verhandlung wird das Landgericht mit Hilfe von Sachverständigen die Frage der Vorausschbarkeit der Todesfolge nochmals prüfen müssen.“

Hieraus geht hervor, daß der Bundesgerichtshof nach der erstinstanzlichen Sachlage sogar eine fahrlässige Tötung vermutet. Es sei jedoch bemerkt, daß das Verfahren gegen den Arzt inzwischen eingestellt wurde, da ein etwa begangenes Delikt unter die letzte Amnestie fiel.

Todesfälle nach Cholingaben sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Zur Therapie werden nach Angaben der Literatur sehr verschiedene Cholidosen angewandt. So empfiehlt z. B. F. EICH-HOLTZ, wie bereits erwähnt, zur Behandlung der paroxysmalen Tachykardie die intravenöse Injektion von 25–30 mg Cholin. Im allgemeinen wird jedoch Cholin nicht in Form einer einmaligen Injektion, sondern

als Dauertropfinfusion bzw. per os verabreicht, wobei durch den raschen Abbau des Cholins wesentlich höhere Dosen vertragen werden. Es finden sich Angaben, wonach bis zu 33 mg je Minute infundiert wurden (SEYDL, BECKFORT und TROJAN u. a.). Hierbei kam es jedoch in manchen Fällen zu unangenehmen Nebenwirkungen in Form von Schwindel, Erbrechen und Kreislaufstörungen.

Die in dem vorliegenden Fall angewandte Cholindosis von 700 mg ist — vorausgesetzt, daß sie im Verlauf von etwa 1 min intravenös injiziert wurde — mehr als 20mal höher als diejenige, die schon toxische Nebenwirkungen verursachen kann. Zur Frage der Voraussehbarkeit ist unseres Erachtens deshalb anzunehmen, daß eine Dosis von 700 mg Cholin intravenös in jedem Fall toxisch ist, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sogar tödlich wirkt.

Tierversuche, die nur einen bedingten Rückschluß auf die Toxizität des Cholins am Menschen erlauben, haben gezeigt, daß die tödliche Dosis je nach Tierart sehr verschieden ist: Für Kaninchen liegt die intravenöse Dosis letalis minima bei 100 mg/kg Körpergewicht (DREYFUS), bei Katzen dagegen schon bei 35 mg/kg (ARAI). Um Aufschluß über den Wirkungsmechanismus toxischer Cholindosen zu erhalten und um festzustellen, welche Wirkungen bei subletalen Dosen zu erwarten sind, haben wir eigene Versuche an Katzen und Ratten durchgeführt¹. An der mit Pernoxon narkotisierten Katze führte die intravenöse Injektion von 100 γ bis 1 mg/kg Cholin zu einer kurzdauernden Blutdrucksenkung von 1—2 min mit Bradykardie und Verringerung des Atemvolumens. Bei höheren Dosen von 5—10 mg/kg kam es im Anschluß an die Blutdrucksenkung zu einer sekundären Blutdrucksteigerung und einer Tachykardie. Die pressorische Wirkung des Cholins nimmt mit steigender Dosierung weiter zu und kann bei 30 mg/kg Cholin bis zu 60 mm Hg betragen. Tödliche Cholindosen von 50—60 mg/kg führten zum Atemstillstand mit Blutdrucksenkung, Bradykardie und Speichelfluß. Wir möchten annehmen, daß an der narkotisierten Katze der Tod in erster Linie durch Atemlähmung zustande kommt, denn bei künstlicher Atmung führten erst 5—10fach höhere Cholindosen (200—500 mg/kg) zum Tode. Die starken parasympathischen Reizerscheinungen nach Cholininjektion (Blutdrucksenkung, Bradykardie und Speichelfluß), die möglicherweise als Todesursache in Frage kämen, konnten durch Atropin (1 mg/kg) aufgehoben werden, die tödliche Wirkung von 50 mg/kg Cholin ließ sich jedoch durch Atropin nicht verhindern.

Zu prinzipiell gleichen Ergebnissen führten Versuche an Ratten in Urethannarkose. Die intravenöse Injektion von 50 mg/kg Cholin ver-

¹ Über die Versuche, die am Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. HOLTZ) gemeinsam mit K. GREEFF und E. WESTERMANN durchgeführt wurden, soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

ursachte einen sofortigen Atemstillstand und führte zum Tode. Bei künstlicher Atmung überlebten die Tiere und starben erst bei 10fach höherer Dosierung. — Unsere Versuche an Katzen und Ratten weisen darauf hin, daß die tödliche Cholinwirkung wahrscheinlich auf eine Atemlähmung zurückzuführen ist. Aber auch *subletale* Dosen von Cholin führen am Tier zu schweren vegetativ bedingten Kreislaufstörungen, die möglicherweise den Tod herbeiführen können. In Abhängigkeit von der vegetativen Tonuslage können dabei sowohl parasympathische Reizerscheinungen, als auch sympathische, ergotrope Wirkungen, die auf dem Wege über eine Erregung sympathischer Ganglien und einer Adrenalin ausschüttung aus dem Nebennierenmark zustande kommen, zu einem Kreislaufversagen führen.

Im Falle des Patienten X. wurden etwa 70 mg/kg Körpergewicht injiziert, eine Dosis, die also noch höher liegt als die in den Tierversuchen tödlich wirkende.

Zusammenfassung

Eine Verwechslung von „Decholin“ mit „Cholin“ führte zum Tode eines Patienten. Der Bundesgerichtshof ist der Auffassung, daß der Eintritt des Todes im Falle X. voraussehbar war. Eine Verurteilung des Arztes hätte daher höchstwahrscheinlich wegen fahrlässiger Tötung und nicht nur wegen fahrlässiger Körperverletzung erfolgen müssen. Durch eigene Versuche stellten wir fest, daß eine intravenöse Applikation von 70 mg/kg Körpergewicht Cholin in kurzem Zeitraum den Tod infolge Atemlähmung herbeiführt. Bei niedrigeren Dosen kann es jedoch auch zu Zwischenfällen kommen. Durch künstliche Atmung lassen sich Versuchstiere nach toxischen Dosen am Leben erhalten. Sie starben dann erst nach Applikation 5—10fach höherer Cholidosen.

Literatur

- ARAI, K.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **94**, 149 (1922). — CZECH, W.: Med. Klin. **1950**, 753. — DREYFUS: Zit. nach M. GUGGENHEIM, Die biogenen Amine. Basel: S. Karger 1951. — EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. S. 252, 1951. — DEGLI ESPOSTI, A.: Minerva med. (Torino) **1950**, 297. Ref. J. Amer. Med. Assoc. **144**, 274 (1950). — FRENKEL, K. A.: Berl. med. Z. **1950**, 761. — GÄNSSLEN, M., u. H. MARTIN: Therap. Gegenw. **1951**, 201. — GOLDBAHL, R.: Fehler und Gefahren bei Einspritzungen und ihre rechtlichen Folgen. S. 57, Stuttgart: Ferdinand Enke 1948. — HARTMANN, FR., u. E. LEUSCHNER: Klin. Wschr. **1950**, 514. — KIPPING, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 208. — MORRISON, L. M.: J. Amer. Med. Assoc. **141**, 748 (1949). — PELNER, L., S. WALDMANN: J. Amer. Med. Assoc. **143**, 1017 (1950). — SCHIED, S.: Ges. der Ärzte in Wien, Sitzg vom 28. Jan. 1949. Ref. Wien. med. Wschr. **1949**, 383. — SECKFORT, H., u. H. J. TROJAN: Klin. Wschr. **1951**, 705. — SEYDL, G.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 511.

Dr. G. BOHNÉ, Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Universität Frankfurt a. M.

Aus dem Institut für Gewerbehygiene der Jugoslawischen Akademie der Wissenschaften und Kunst, Zagreb (Stellvertretender Direktor: Doz. Dr. V. B. VOUK) und dem Infektionsspital, Zagreb (Chefarzt: Prof. Dr. F. MIHALJEVIĆ)

Bleiencephalopathie und schwere Bleivergiftungen durch den Genuß bleihaltigen Weines

Von

T. BERITIĆ und J. FALIŠEVAC

(Eingegangen am 20. August 1955)

Alimentäre Bleivergiftungen können nach ihren Ursachen in zwei Gruppen geteilt werden. Die erste umfaßt Vergiftungen rein zufälliger Natur und verschiedenster Art, in die zweite Gruppe hingegen gehören jene Fälle, welche in ihrem Auftreten insoweit eine gewisse Gesetzmäßigkeit zeigen als ihre Ursachen sich im Laufe der Geschichte wiederholen, bekannt werden und gesetzliche Gegenmaßnahmen ins Leben rufen. In diese letztere Gruppe fallen auch die Vergiftungen durch das in Wein oder Most gelöste Blei aus der Glasur irdener Gefäße.

Unsere Fälle zeigen, daß auch heutzutage noch solche Intoxikationen vorkommen und unter gewissen Umständen zu sehr schweren klinischen Erscheinungen führen können, selbst mit tödlichem Ausgang.

Fall 1. Patientin K. M., 43 Jahre alt, Bäuerin aus der näheren Umgebung der Stadt Zagreb, wurde am 24. 11. 54 in das Infektionsspital eingeliefert unter Verdacht von Meningoencephalitis, Leptospirosis.

Nach Aussage der Verwandten hatte die Krankheit einen Monat vor der Aufnahme in das Krankenhaus schleichend mit allgemeiner Schwäche begonnen. Vor 10 Tagen begann die Patientin über krampfartige Schmerzen im Bauch zu klagen, welche sich von Tag zu Tag steigerten. Nach einigen Tagen trat Erbrechen hinzu, und zwar mehrere Male täglich durch einige Tage. Die Schmerzen und Krämpfe im Bauch ließen nicht nach, und am Tage vor der Einlieferung zeigte sich gelbliche Färbung der Haut. Am gleichen Tage traten Krämpfe in Händen und Gesichtsmuskulatur auf; sie verlor das Bewußtsein, zeigte bläuliche Verfärbung, und Schaum trat ihr aus dem Mund. Dieser Anfall dauerte ungefähr 2 min und wiederholte sich tagsüber noch mehrmals. Während des Anfalls ging weder Stuhl noch Harn ab. Nach dem Anfall fiel die Patientin in tiefen Schlaf, aus dem sie nicht mehr völlig zu Bewußtsein kam, so daß es nicht möglich war, mit ihr in Kontakt zu treten. Die Temperatur war während der ganzen Dauer der Krankheit nicht erhöht. Drei Wochen vor Beginn der Krankheit waren Gesicht, Lippen und Zahnfleisch angeschwollen; gleichzeitig wurde „das Zahnfleisch schwarz“. Als sich ihr Zustand schon sehr verschlimmert hatte, wurde sie zur nächstliegenden Ambulanz gebracht und von dort als „akuter Abdomen“ nach Zagreb auf die chirurgische Abteilung eines allgemeinen Krankenhauses weitergeleitet. Die Untersuchung ergab keinerlei Verdacht auf eine chirurgische Erkrankung. Der zugezogene Neurologe stellte leichte Ausfallerscheinungen an cerebralen Nerven fest. Bei dieser Gelegenheit wurde eine Lumbalpunktion vorgenommen: der Liquor war klar und unter normalem Druck und wurde daher nicht weiter untersucht. Es wurde symptomatische

Therapie verordnet, eine Venenpunktion durchgeführt und die Patientin der Gelbsucht und meningoencephalitischen Symptome wegen unter Verdacht auf Leptospirosis in das Infektionsspital eingeliefert.

Die Patientin trank gewohnheitsmäßig täglich einige Liter Wein, auch während der ganzen Zeit ihrer Krankheit.

Bei der Aufnahme in das Infektionsspital war der Allgemeinzustand der Patientin schwer, ihre Haltung passiv und das Bewußtsein getrübt; die Temperatur betrug 36° C. Haut und Skleren subikterisch, meningitisches Syndrom positiv. Pupillen o. B. Am Zahnfleisch fand sich ein breiter, dunkler, schwarzgrauer Saum. Gebiß defekt, die Zunge deviiert ein wen. nach rechts. Lunge und Herz o. B. Der Puls ist weich, 90 je min., der Blutdruck beträgt 150/100 mm Hg. Abdomen auf Palpation nicht empfindlich. Extremitäten o. B. Sehnenreflexe beiderseits auslösbar, Oppenheim beiderseits positiv. Haut und Muskulatur sind hyperästhetisch.

Laboratoriumsbefunde. Harn: Alb. pos., Urobilinogen 1:16, Zucker neg.; im Sediment ziemlich viel Leukocyten, Leukocytenzylinder, einige Erythrocyten, Epithelzellen. Blutbild: E 2600000, Hb 8 g, FL 0,9, L 12000, Segm. 78 %, Stabk. 6 %, Lymphe 12 %, Mo. 3 %, Eosino 1 %. Die Erythrocyten zeigen Anisocytose und Polychromasie. Tüpfelzellen 25000 je Mill., Normoblasten 3 je 100 L. Die neutrophilen Leukocyten zeigen hypersegmentierte Kerne und grobe Granulation. — Liquor: klar, Pandey und Nonne-Appelt schwach positiv; 32/3 Zellen (Mononucleäre). — Serumbilirubin 1,80 mg. %, H. v. d. Bergh direkt und indirekt positiv. Thymoltrübung 1 E, Goldsol negativ. Harnstoff im Blut 83,6 mg. %, Blutzucker 122 mg. %, Wa.R. negativ. Koproporphyrin im Harn 750 γ in 24 Std.

Schon dem klinischen Befunde nach konnte auf eine chronische Bleivergiftung mit Koliken, Encephalopathie und vielleicht Nephropathie geschlossen werden, und es wurden sogleich reichliche Mengen Calciumchlorid intravenös verordnet.

Im weiteren Verlauf ist die Patientin ständig afebril, das Sensorium hingegen meist getrübt, und nur zeitweise ist es möglich, mit ihr in Kontakt zu treten. Gesicht- und Gehörhalluzinationen treten auf, und die Anfälle epileptiformer Krämpfe werden immer häufiger. Die krampfartigen Schmerzen im Bauch bestehen weiter. — Während dieser Zeit wurde keine wesentliche Änderung der Laboratoriumsbefunde vermerkt. Das Befinden der Patientin verschlechtert sich ständig, und am 28. 11., 4 Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus erfolgt Exitus in einem Anfall epileptiformer Krämpfe.

Die Obduktion fand 4 Tage nach dem Tode statt (Dr. S. GORKIĆ, aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik, Zagreb).

Auszug aus dem Obduktionsbericht: Haut blaßgrau mit leicht gelblicher Tönung. Bindehaut gelblich, durchsetzt von zahlreichen, stecknadelgroßen Blutungen. Das Zahnfleisch zeigt an Ober- und Unterkiefer einen bis 2 mm breiten grauen Saum; auch die gegenüberliegende Schleimhaut der Unterlippe ist grau pigmentiert. An der linken Tonsille einige unsharp begrenzte, dunkelgrau pigmentierte Stellen bis 2 mm im Durchmesser. Das Volumen des Gehirns ist vergrößert, die Windungen abgeflacht, die Furchen verengt. Die weichen Hirnhäute sind leicht gelblich, zart, glatt, hyperämisch. Die Substanz des Großhirns und der zentralen Ganglien zeigt graugelbliche Färbung. Im Thorakalraum beiderseits finden sich je 200 cm³ hellroter, klarer Flüssigkeit. Das Lungengewebe ist dunkelrot, auf der Schnittfläche sickert auf Druck reichlich sanguinolente, schäumende Flüssigkeit hervor. Der Herzmuskel ist weich und feucht, die Schnittfläche zeigt graugelbe Färbung. Leber vergrößert, wiegt 1450 g, Schnittfläche grau getönt, zeigt mittlere Durchblutung; die acinöse Struktur ist nicht deutlich sichtbar. Die Schleimhaut des Magens ist mit Galle imbibiert, hyperplastisch, von Schleim bedeckt. Bauchfell

im Bereich des kleinen Beckens dunkelbraun imbibiert. Im Dickdarm finden sich schollige, dunkelbraune fäkale Massen; die Schleimhaut zeigt keinerlei pathologische Veränderung.

Mikroskopischer Befund: Die Fasern des Herzmuskels sind verdickt und stark fragmentiert; an den Polen der Kerne Anhäufungen braunen, körnigen Pigments. In der Lunge Hyperämie und Ödem mit einzelnen desquamierten Zellen in den Alveolen und schwarzem Pigment im Bindegewebe der Bronchien. Das Hirn weist Ödem und kleinste Blutungen auf; um einzelne Capillaren finden sich Erythrocytenextravasate, die Capillarwand ist von der Hirnsubstanz leicht abgedrängt. Die Spalten um die Ganglienzellen sind gleichfalls verbreitert. Die Nebenniere zeigt mittelbreite Rinde und auffallend verbreitetes Mark; die Markzellen sind vergrößert und vermehrt. Der chromaffine Apparat ist reichlich entwickelt, ausgesprochen braun pigmentiert. Das Knochenmark zeigt lebhaftes Hämatopoese. Die Leberzeichnung ist ziemlich undeutlich, die Zellen gequollen, das Protoplasma schwach gefärbt und enthält größere und kleinere Vacuolen. Bei Färbung mit Sudan III geben manche dieser Vacuolen Fettreaktion. Die Zellkerne sind erhalten, von gleicher Größe, nur stellenweise von größeren Fetttropfen an die Peripherie verdrängt. Im periportalem Bindegewebe finden sich kleinste Lymphocytenanhäufungen: nebst fettiger Infiltration und hydropischer Degeneration besteht daher auch lymphocytäre Infiltration. Die Niere zeigt parenchymatöse Degeneration des Epithels der gewundenen Kanälchen. In einigen Zellen der ableitenden Kanälchen sind Anhäufungen braunen, körnigen Pigments zu sehen. — Die von BLACKMAN und WACHSTEIN beschriebenen Einschußkörperchen in Leber- und Nierenzellen wurden nicht gefunden.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Oedema et ecchymoses cerebri. Degeneratio parenchymatosa renum. Degeneratio hydropica et infiltratio adiposa hepatis. Icterus levis. Oedema pulmonum. Pigmentatio saturnina gingivae, mucosae oris et tonsillae sinistae. Hydrothorax bilateralis. Fragmentatio myocardii. Gastritis chronica hyperplatica.

Fall 2. K. S., 42 Jahre alt, Bauer, Gatte der als Fall 1 beschriebenen Patientin, wurde am 29. 11. 54, einen Tag nach dem Tode seiner Frau, auf die Abteilung für Gewerbekrankheiten des Instituts für Gewerbehygiene aufgenommen. Die Krankheit begann 3 Wochen vor der Aufnahme mit großer Müdigkeit und Schmerzen in der Muskulatur des Rückens und der Brust. Die Schmerzen waren stark und meldeten sich in kurzen Anfällen. Gleichzeitig setzten heftige, krampfartige Schmerzen in der Nabelgegend ein, begleitet von Gurgeln in den Gedärmen, die jeweils nach Abgang von Winden vergingen. Seit 8 Tagen bestand Obstipation. Die Krämpfe im Bauch wurden immer häufiger und heftiger, und es gesellten sich Übelkeit, Aufstoßen und Singultus hinzu. Der Patient fühlt sich sehr schwach und appetitlos. Ebenso wie seine Frau (Fall 1) trinkt er viel Wein, gegen 3 Liter täglich; auch während der Krankheit trank er, da er sich davon Erleichterung versprach.

Patient ist gut entwickelt, bei Bewußtsein, aber sehr verängstigt. Die Temperatur ist subfebril (37,3° C), Haut und sichtbare Schleimhäute kaum merklich subikterisch. Zunge gelblichweiß belegt, trocken. Starker foetor ex ore. Gebiß stark defekt, das Zahnfleisch um die noch verbliebenen Zähne zeigt einen schwarz-blaulichen Saum, besonders an der lingualen Seite. Hals, Brustkorb, Lunge und Herz o. B. Abdomen: Schmerz bei Palpation; im unteren Teil des Bauches palpiert man walzenförmige, druckempfindliche Resistenzen. Mäßiger Tremor bei ausgestreckten Händen. Blutdruck 130/80 mm Hg, SE 10/30 mm. Harn o. B. Blutbild: E 3500000, Hb 66%, FI. 0,7, L. 7600, Seg. 83%, Stabk. 5% Lympho 10% Mo. 1%, Eosino 1%, Tüpfelzellen 29000 je Mill., Normoblasten 4 je 100 L. Wa.R. negativ. Serumbilirubin 2,24 mg-% (direkt 1,23 mg-%, indirekt 1,01 mg-%), Thymoltrübung 3, Flokulation 0, Goldsolreaktion negativ. Alkalische

Phosphatase 3,75 E nach BODANSKY. Harnstoff im Blut 44,8 mg-%, Urea clearance 54 ml (96%). Bleigehalt des Blutes (Dithizonmethode) 173 γ je 100 ml. Koproporphyrin im Harn 1860 γ in 24 Std.

Aus diesen Befunden schloß man auf den „gastrointestinalen Typ“ einer Bleivergiftung mit Koliken. Calciumtherapie wurde verordnet. Der Patient hat während der ersten 4 Tage seines Spitalaufenthalts weiterhin heftige Koliken; Stuhlgang kann selbst durch Einlauf nicht erzielt werden. Er ist ängstlich, fühlt sich schlecht und nimmt nichts zu sich außer Milch. Nur nach Calciumverabreichung setzten die Koliken auf kurze Zeit aus. Nach dem 4. Tag melden sich Winde, der Appetit bessert sich, die Koliken nehmen an Heftigkeit ab und werden seltener; nach Prostigmininjektion geht Stuhl ab und Patient fühlt sich sogleich sehr erleichtert. Von diesem Tage an hat er spontan Stuhlgang. — Mäßige Anämie (E: 3,5—3,8 Mill., Tüpfelzellen 17000—9000 je Mill), pathologische Plumbämie (127—99 γ je 100 ml Blut) und pathologische Porphyrinurie (1500—1130 γ in 24 Std) bestehen während der drei nächsten Wochen weiter, aber das subjektive Befinden des Patienten bessert sich zusehends, und so wird er aus der Spitalbehandlung entlassen. Nach 2 Monaten sind alle Befunde innerhalb normaler Grenzen.

Auf der Suche nach der gemeinsamen Quelle der Bleivergiftung bei Mann und Frau wurde in Erfahrung gebracht, daß sie den Wein in glasierten irdenen Krügen aufzubewahren und zu kochen pflegten. Bei dem gleich nach der Spitalaufnahme des Patienten K. S. durchgeführten Lokalaugenschein fand man noch auf dem Herd die irdenen Krüge mit Wein darin. Die Hausbewohner erklärten bei dieser Gelegenheit, daß das Ehepaar in der letzten Zeit den Wein immer in diesen Krügen ausgekocht hätten, um ihm seine Säure zu nehmen. Einer von den beiden Krügen war neu, erst vor 2 Monaten gekauft.

Fall 3. Patient M. P., 48 Jahre alt, Bauer aus der Umgebung der Stadt Varaždin, wurde am 18. 3. 55 auf die Abteilung für Gewerbekrankheiten aufgenommen. Seine Krankheit begann einen Monat vorher mit taubem Gefühl und Prickeln sowie stetig zunehmender Schwäche in den Händen und großer Müdigkeit, als hätte er viel und anstrengend gearbeitet. Mit jedem Tag nahmen die Beschwerden zu; er fühlte sich so schwach und müde, daß er keine manuelle Arbeit mehr verrichten konnte. Später bemerkte er auch Schwäche in den Beinen; das Gehen war ihm beschwerlich, er ermüdete schnell, auch in den Füßen meldete sich das Prickeln, aber weniger als in den Händen. Im Anfang versuchte er sich mit Hausmitteln selbst zu kurieren, aber als sein Zustand sich ständig verschlechterte, suchte er den Arzt auf, der ihn in die neuropsychiatrische Klinik einlieferte. Der Appetit ist gut, die Verdauung in Ordnung. Im Beginn der Krankheit war er impotent. Er trinkt täglich 1—2 Liter Wein und raucht gegen 20 Zigaretten.

Gelegentlich der Konsiliaruntersuchung stellte sich heraus, daß Patient zu Hause glasiertes irdenes Geschirr benützt. Schon seit langem gebraucht er einen solchen Becher auch zur Aufbewahrung des Weines, und diesen Winter pflegte er den Wein in demselben am Feuer zu wärmen. Da man bei der Untersuchung einen deutlichen Bleisaum am Zahnfleisch fand, wurde Patient auf die Abteilung für Gewerbekrankheiten verlegt. Patient ist von schwachem osteo-muskulärem Bau, sehr mager. Zunge feucht, Gebiß defekt, cariös. Tonsillen und Rachen o. B. Am Zahnfleisch ist ein sehr deutlicher, dunkler, schwärzlichgrauer Saum zu sehen. Über der Lunge hypersonorer Perkussionsschall, auskultatorisch hört man diffuse bronchitische Rasselgeräusche. Herz o. B. Blutdruck 120/90 mm Hg. Abdomen ohne Befund.

Neurologischer Befund. An den cerebralen Nerven keine Ausfallserscheinungen. Die aktive Beweglichkeit, besonders beider Hände, ist in ihrem Umfang sehr beschränkt. Die Arme hängen schlaff am Körper herab, mit großer Anstrengung kann sie Patient nach vorne bis zu einem Winkel von 30° heben; Abduktion und

Retroflexion sind fast ganz unmöglich. Im Ellenbogen können die Arme bis zu einem Winkel von 90° gebeugt werden. Die Dorsalflexion der Hand ist sehr beschränkt. Der Patient führt alle Bewegungen sehr langsam und mit großer Anstrengung aus. Auch die Beweglichkeit der Finger ist sehr herabgesetzt; das Strecken ist unmöglich, die Flexion hingegen bis zu einem gewissen Grade ausführbar. Die Beine bewegt Patient nur mühsam und in beschränktem Umfang. Der Tonus aller Muskeln der Gliedmaßen ist bedeutend herabgesetzt, die Muskelkraft sehr verringert, besonders an den oberen Extremitäten. Es besteht diffuse Atrophie aller Muskeln an Rumpf und Gliedern, besonders ausgeprägt am Schultergürtel. Koordinationsversuche konnten der schweren Paresen wegen nicht ausgeführt werden. Der Gang ist breitspurig, langsam und unsicher. Das Gehen auf Zehenspitzen oder Fersen ist unmöglich. Sensibilität o. B. Psychischer Befund innerhalb der Grenzen des Normalen. Reflexe: Alle Reflexe der oberen Extremitäten sind verlöscht. Patellarreflex beiderseits nicht auslösbar, Achillessehnenreflex beiderseits sehr herabgesetzt. Bauchdeckenreflex auslösbar und symmetrisch, Cremaster- und Plantarreflex verlöscht. Pathologische Reflexe wurden nicht gefunden.

Laboratoriumsbefunde. SE 30/60 mm, Wa.R. in Blut und Liquor negativ. Hämogramm: E. 3500000, Hb 60%, FI. 0,85, L. 6600, Segm. 61%, Stabk. 0%, Lympho 35%, Mo. 2%, Eosino 2%. Tüpfelzellen 7700 je Mill., stark ausgeprägte Polychromasie, Reticulocyten 34⁰/₁₀₀. Liquor: makroskopisch klar, Pandy stark opalescent, Brandberg 0,16⁰/₁₀₀. Zellen 4/3 (kl. Lympho), kolloide Liquorkurven in normalen Grenzen. Harn o. B. Blei im Blut 87 γ /100 ml, Koproporphyrin im Harn 291 γ in 24 Std.

Somit handelte es sich um eine Bleivergiftung mit Lähmung der oberen Gliedmaßen.

Da in allen 3 Fällen die Anamnese ganz augenscheinlich auf die gleiche Quelle der Bleivergiftung hinwies, wurde der Versuch gemacht, den Wein der Patienten der Familie K. in denselben Krügen zu kochen, die die Vergifteten benützt hatten, um festzustellen, wieviel Blei sich dabei im Weine löst. Der Krug I war fast neu, mit gut erhaltener Glasur; nach Aussage des Patienten K. S. war er 2 Monate vor der Erkrankung des Ehepaares gekauft worden. Das Blei wurde nach der durch WEBER und Mitarbeiter modifizierten Dithizonmethode bestimmt (Ing. D. DJURIĆ führte die Untersuchung aus). In die beiden irdenen Krüge, welche die Familie K. benützt hatte, wurde je 250 ml desselben Weins gegossen, von dem die Vergifteten getrunken hatten. Der Säuregehalt wurde mit p_H 3 festgestellt. Auf einem elektrischen Kocher wurde der Wein im Zeitraum von 9⁰⁰—14⁰⁰ Uhr zweimal bis zum Sieden erhitzt und sodann langsam abgekühlt. Nach der Abkühlung blieb er bis zum Morgen in den Gefäßen stehen, im ganzen somit 24 Std., eingerechnet das Erhitzen. Aus jedem Krug wurden hierauf 5 ml für die Untersuchung abpipettiert und außerdem direkt aus dem Faß, in dem Wein aufbewahrt war, eine Probe ungekochten Weines genommen. Die Analyse ergab folgende Resultate: der Wein aus dem Gefäß I enthielt 4,95 mg Blei je 100 ml, jener aus dem Gefäß II 1,94 je 100 ml, während der ungekochte Wein keine Spur von Blei aufwies. Die Probe mit dem Krüge des Patienten

P. M. (Fall 3) wurde gemäß gesetzlichen Verordnungen ausgeführt. Nach dem halbstündigen Kochen mit 4%iger Essigsäure wurde 14,10 mg Blei je 100 ml gelöst.

Besprechung

Schon vor mehr als 200 Jahren war auf die Giftigkeit bleihaltiger Glasuren und die daraus entspringende Gefahr hingewiesen worden (MEIKLEJOHN). Ende des vorigen und in diesem Jahrhundert erschienen auch kasuistische Berichte über alimentäre Vergiftungen mit Wein, Fruchtsäften und Früchten, die Blei aus der Glasur irdener Gefäße enthielten. 1886 berichtet CAMPBELL von einer solchen Bleivergiftungs-epidemie in England, und 1893 beschreibt ROBERTS einzelne Fälle. Aus Deutschland berichten 1902 RAUMER und SPATH über zwei tödliche Bleivergiftungen nach dem Genuß von Preiselbeeren, die in großen irdenen Gefäßen mit Bleiglasur aufbewahrt waren. In Österreich zitiert STIEFLER Beobachtungen FURRERS und SPECHTENHAUSENS. 1931 erwähnt WILCOX (England), daß die Hälfte aller Bleivergiftungen, die in den letzten 50 Jahren in seine Behandlung kamen, durch den Genuß von Wein verursacht waren, der in Gefäßen mit Bleiglasur bereitet oder aufbewahrt war. 1932 nennen BERGER und Mitarbeiter und 1935 DUY Bleiglasuren als eine der Quellen von Bleivergiftungen, jedoch ohne eigene Kasuistik.

Gleich anfangs, als man auf diese Gefahr aufmerksam wurde und besonders in den Berichten der Vergiftungsfälle, wurde die entscheidende Rolle der organischen Säuren als Lösungsmittel des Bleies aus der Glasur erkannt. Deswegen empfehlen die Ende des vorigen Jahrhunderts erscheinenden gesetzlichen Verordnungen als Test gerade das Kochen mit Säuren, um festzustellen, ob sich das Blei aus der Glasur löst. So bestimmt ein deutsches Gesetz vom 25. Juni 1887 in § 3, daß EB-, Trink- und Kochgeschirr keine Emaille oder Glasur haben darf, aus der sich durch halbstündiges Kochen mit 4%iger Essigsäure Blei löst. Ein britisches Gesetz aus dem Jahre 1899 („Special Rules“) nennt 2% als größte noch zulässige Menge des durch Kochen mit Essigsäure gelösten Bleies (SINGER). Das neue jugoslawische Gesetz setzt 4 mg Blei je Liter als Höchstgrenze fest.

Die bei der Lösung des Bleies aus der Glasur in Frage kommenden organischen Säuren sind ein Bestandteil verschiedener Nahrungsmittel: von Fruchtsäften, verschiedenen alkoholischen Getränken und anderen Genußmitteln. Hauptsächlich handelt es sich um Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Oxal- und Bernsteinsäure.

Zur Vergiftung kam es in unseren Fällen durch dieselbe Manipulation, die vom Gesetz als Test zur Prüfung bleihaltiger Glasuren vorgesehen ist, das ist durch das Kochen saurer Flüssigkeit in den glasierten Gefäßen. Es ist daher begreiflich, daß es zur Vergiftung kam und zwar

mit schweren klinischen Erscheinungen. Dazu kommt, daß das Ehepaar K. ausgesprochene Trinker waren, ständig große Mengen mit Blei verunreinigten Weines konsumierten und so durch längere Zeit in ständigem alimentärem Kontakt mit Blei waren, sogar noch nach dem Auftreten der Vergiftungserscheinungen bis zur Aufnahme in das Krankenhaus. Die Bleimenge, welche sie zu sich nahmen, war außerordentlich groß, was übrigens auch die Resultate unserer chemischen Analysen bestätigen. Zu besonders starker Lösung des Bleies aus der Glasur kam es wahrscheinlich durch das Kochen des Weines im neuen Krug (Krug I), der noch nach zweimonatigem Gebrauch bedeutend größere Mengen Bleies abgab als Krug II. — Bei der Frau entwickelte sich eine typische akute Bleiencephalopathie mit tödlichem Ausgang. Es ist bekannt, daß Bleiencephalopathie bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern (CANTAROW und TRUMPER), und so ist es nicht erstaunlich, daß unter sonst fast gleichen Umständen der Mann an der gastrointestinalen Form der Vergiftung mit heftigen Koliken erkrankte, bei der Frau jedoch eine tödliche Encephalopathie hinzutrat.

Die akute Bleiencephalopathie ist heute bei Erwachsenen eine sehr seltene Manifestation der Bleivergiftung. Im Laufe der letzten 15 Jahre wurde nur ein Fall von akuter Encephalopathie bei einem Erwachsenen beschrieben, und auch da handelte es sich um einen schweren Alkoholiker (HAY 1950). Die moderne Gewerbehygiene kennt kaum noch diese Form des Saturnismus. CANTAROW und TRUMPER führen an, daß viele Fälle von Bleiencephalopathie nicht erkannt werden, besonders wenn sie Folge einer accidentellen Bleiexposition sind. Die Bleiencephalopathie tritt selten als isolierte Erscheinung der Vergiftung auf, sondern ist in der Mehrzahl der Fälle von andern Anzeichen des Saturnismus begleitet, meist Koliken, was die Diagnose erleichtert. Trotzdem dachte man im Falle unserer Patientin zuerst an „akuten Abdomen“ (Koliken!) und dann an die meningoencephalitische Form einer Leptospiroserkrankung (Meningo-Encephalopathie mit Subikterus!). Erst im Infektionsspital wurde die richtige Diagnose auf Bleivergiftung gestellt (Bleisaum, große Anzahl von Tüpfelzellen).

In unserem dritten Fall (P. M.) hatte die lange alimentäre Exposition zu einer typischen, ausgesprochen chronischen Manifestation des Saturnismus, der Bleilähmung, geführt. Dieser Typ der Bleivergiftung ist heutzutage selten und daher weniger bekannt; darum ist es verständlich, daß oft nicht an eine Bleiätiologie der Lähmungen gedacht wird, besonders wenn der Beruf des Patienten nicht unmittelbar auf die Möglichkeit eines Kontaktes mit Blei hinweist, wie im Falle unseres Patienten. Und doch sind gerade Fälle von Bleilähmungen nach Genuß bleihaltigen Weines gut bekannt und in der älteren Literatur beschrieben (STIEFLER). In welchem Grad der Alkohol bei solchen Vergiftungen synergetisch wirkt, ist nicht festgestellt. Bekannt ist hingegen, daß Alkoholiker auf

Bleivergiftung besonders empfindlich sind (AUB, MINOT, FAIRHALL und REZNIKOFF, TRUMPER und CANTAROW). HAY (1950) nimmt an, daß Alkohol das Nervensystem entweder direkt oder infolge des Mangels an B-Vitaminen für Bleiwirkung besonders empfänglich macht.

Alimentäre chronische Bleivergiftungen sind heutzutage bedeutend seltener als gewerbliche, jedoch auch gefährlicher als diese, eben weil sie seltener rechtzeitig erkannt werden. Während die Bedürfnisse der Gewerbehygiene an die Frühdiagnostik der Vergiftungen so große Anforderungen stellten, daß sogar ein neuer Begriff „abnormale Bleiresorption“, was noch nicht Intoxikation bedeutet, eingeführt wurde, kommt es bei der meist unerkannten schleichend-chronischen alimentären Exposition oft bis zur vollen Entwicklung des „klassischen“ Vergiftungsbildes, welches die moderne Industrie nicht mehr kennt.

Zusammenfassung

Es wird über 3 Fälle schwerer Bleivergiftung, einer mit tödlichem Ausgang, berichtet. In allen 3 Fällen, die aus zwei verschiedenen Gegenden stammten, kam es auf die gleiche Weise zur Vergiftung, und zwar durch den Genuß von Wein, der in den irdenen Gefäßen mit Blei-glaser aufbewahrt und gekocht wurde. In einem der Fälle entwickelte sich eine akute Bleiencephalopathie, der zweite zeigte die gastrointestinale Form der Vergiftung, und im dritten kam es zu einer Bleilähmung. Es wird betont, daß im Gegensatz zu den gewerblichen Bleivergiftungen die alimentären Intoxikationen meist unerkannt bleiben, selbst dann, wenn sie sich in der klassischen Krankheitsform manifestieren.

Literatur

AUB, J. C., L. T. FAIRHALL, A. S. MINOT and P. REZNIKOFF: Lead poisoning. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1926. — BERGER, W., O. STUDENY u. F. ROSEGGGER: Bleivergiftungen in der Landwirtschaft. Wien. klin. Wschr. 1932, 586. — BLACKMAN, S.: Zit. bei WACHSTEIN. — CAMPBELL, P.: Zit. bei STIEFLER. — CANTAROW, A., and M. TRUMPER: Lead poisoning. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1944. — DUY, J.: Über Bleivergiftung durch Mostgenuß. Wien. klin. Wschr. 1935, 1413. — HAY, W.: Lead encephalopathy in a cooperage. Brit. J. Industr. Med. 7, 177 (1950). — MEIKLEJOHN, A.: The mill reek and Devonshire colic. Brit. J. Industr. Med. 11, 40 (1954). — RAUMER, E., u. E. SPATH: Zit. bei SINGER. — ROBERTS, G.: Zit. bei SINGER. — SINGER, F.: Low solubility glazes. London: Borax Consolidated Ltd. 1948. — STIEFLER, G.: Über Fälle von Bleilähmung nach Genuß beihaltigen Obstweines (Mostes), nebst Bemerkungen über das Vorkommen chronischer Bleivergiftungen unter der bauerlichen Bevölkerung Oberösterreichs. Z. Neur. 77, 25 (1922). — WACHSTEIN, M.: Lead poisoning diagnosed by presence of nuclear acid-fast inclusion bodies in kidney and liver. Arch. of Path. 48, 442 (1949). — WEBER, O., K. VOLODER u. V. B. VOUG: Prilog odredjivanju malih količina olova u krvi. Arh. hig. rada 3, 296 (1952). — WILCOX, L.: Plumbism. Brit. Med. J. 1931, 222.

Dr. TIHOMIL BERITIĆ, Preradovićeva ul. 22, Zagreb
Doz. Dr. JOSIP FALIŠEVAC, Ribnjak 20, Zagreb

Aus der Medizinischen Abteilung des Landeskrankenhauses Knittelfeld
(Vorstand: Leitender Primararzt Dr. VIKTOR GORLITZER v. MUNDY)

Über eine seltene Vergiftung mit weißer Nieswurz

Von

J. SEELIGER

(Eingegangen am 26. September 1955)

In der Humanmedizin unserer Länder werden Vergiftungen durch Pflanzen in unseren Tagen selten beobachtet, wenn man von gelegentlichen Pilz- und Tollkirschenvergiftungen absieht; vereinzelt Fälle können deshalb differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Die Pflanzenwelt der Alpenländer bringt eine große Zahl von pharmakologisch wirksamen Kräutern hervor, deren Kenntnis mit der zunehmenden Beliebtheit der Spezialpräparate immer mehr in Vergessenheit gerät.

Auf unseren Bergwiesen wächst eine Pflanze aus der Familie der Liliaceae, die weiße Nieswurz (*Veratrum album*), ein ausdauerndes Kraut mit derbem, walzenförmigen Wurzelstock, mittelhohem Stengel, weiblichen, grünlichen oder schwarzpurpurnen Blüten mit häutiger, dreihörniger Kapsel. Von dieser Pflanze werden 9 Abarten beschrieben, welche beispielsweise als Hammerwurz, Champagnerwurz oder Germer bezeichnet werden und in den Gebirgsgegenden Europas und Asiens zu finden sind.

Die im frischen Zustand knoblauchartig riechende Wurzel, ist getrocknet geruchlos, scharf bitter schmeckend und enthält giftige Alkaloide, von denen das Protoveratrin und Germerin die wichtigsten sind.

Eine zehnprozentige Tinctura veratri wurde früher wegen der beruhigenden Wirkung auf die beschleunigte Herzstätigkeit als „Cardiac sedatif“ verwendet (REMYNTON, COLLINS). In der modernen Therapie ist die Verwendung von Extrakten der *Rhizoma veratri albi* nicht mehr üblich, weshalb der an unserer Abteilung beobachtete Fall einer schweren Vergiftung mit einem Kräuteraufguß der weißen Nieswurz als seltenes Krankheitsbild von Interesse sein mag. Nach der pharmazeutischen Fachliteratur sind die giftigen Alkaloide von *Veratrum album* in Alkohol leicht, hingegen in Wasser nur schwer löslich. Immerhin muß auch der wäßrige Kräuteraufguß eine beachtliche Menge von wirksamen Giftstoffen enthalten, da wir nach dem Genuß einer halben Tasse eines solchen Wurzeltees an unserem Patienten die schwersten Vergiftungserscheinungen feststellen konnten.

Am 10. 7. 55 wurde der Patient P. F. mit der Einweisungsdiagnose Myokardinfarkt an unserer Abteilung aufgenommen. Der Erkrankte, ein 46jähriger Kriegsversehrter mit Unterschenkelamputation, war uns bereits bekannt, da er vor einem halben Jahr wegen einer chronischen Nephritis in unserer Behandlung gestanden war. Bei der Aufnahme stellten wir einen sehr schlechten Allgemeinzustand, hochgradige Dyspnoe, vernichtendes Würgegefühl und starke motorische Unruhe fest. Die klinische Untersuchung zeigte alle Anzeichen eines Kreislaufkollaps, fahle Blässe des Gesichtes, *kalter Schweiß*, *Blutdruck: 80/60 mm Hg*, *Puls peripher sehr schlecht gefüllt, bradykard, 44/min, rhythmisch*. Auskultation und Perkussion der Lungen und des Herzens ergaben keine weiteren diagnostischen Anhaltspunkte. Pupillen eher eng, mit träger Lichtreaktion. Reflexe seitengleich auslösbar, keine pathologischen Reflexe. Harnbefund: Albumen: Trübung, Saccharum: negativ, im Sediment: viele Erythrocyten, mehrere hyaline Cylinder. Das sofort angefertigte Elektrokardiogramm zeigte einen Sinusrhythmus, Frequenz: 44. P-Zacke deutlich ausgeprägt, Überleitungszeit verzögert, QRS-Zacke in der 1. Ableitung positiv phasisch, in der 2. Ableitung diphasisch, in der 3. Ableitung negativ phasisch, ebenso in der Wilson-Ableitung. In allen Ableitungen niedergespannt. ST-Stück in der 1. Ableitung deprimiert, in der 2. und 3. Ableitung isoelektrisch. Blutbild: Erythrocyten: 4450000, Sahli: 96%, Färbeindex: 1,09, Leukoocyten: 4750, Differentialblutbild: Segmentkernige: 59%, Stabkernige: 3%, Eosinophile: 2%, Lymphocyten: 30%, Monocyten: 6%. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 21/43 nach WESTERGRÉN.

Da der Patient unter dem Eindruck dieser schweren Krankheitserscheinungen keine klaren anamnestischen Angaben machte, waren wir zunächst auf unser Untersuchungsergebnis angewiesen, welches ein akutes vagotonisches Zustandsbild mit peripherem Kreislaufkollaps bei seit Monaten bestehender, chronischer Nephritis zeigte. Demnach konnten wir einen Myokardinfarkt mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen und fanden Veranlassung an eine Vergiftung zu denken.

Nach Coffein-Atropin-Sympatol-Injektionen, sowie Theophyllin-Dextrose intravenös erholte sich der Patient allmählich, der Blutdruck war nach 2 Std 120/80 mm Hg, Puls 96/min.

Ein Angehöriger des Erkrankten berichtete uns, daß dieser gewohnheitsmäßig vor dem Mittagessen eine halbe Tasse Baldriantee getrunken habe. Die Wurzeln für den am Erkrankungstag getrunkenen Tee seien erstmalig von einem Nachbarn geliehen worden. Gleich nach dem Mittagessen wäre heftiges Erbrechen und anschließend die eben geschilderten Erscheinungen aufgetreten.

Diese Vorgeschichte bestärkte die Annahme einer Vergiftung und bewog uns, die angeblichen Baldrianwurzeln, welche auf unser

Verlangen ausgehändigt wurden, dem pharmakognostischen Institut der Universität Graz (Vorstand Prof. Dr. R. FISCHER) zur Untersuchung zu übersenden, welches uns als Ergebnis mitteilte: „Die vorliegende Wurzel ist *Rhizoma Veratri*, Weiße Nieswurz, und enthält giftige Alkaloide“.

Der Patient P. F. erholte sich in wenigen Tagen unter Kreislaufbehandlung von seinen Beschwerden und klagte nur zeitweise noch über ein drückendes Würgegefühl. Die späteren Untersuchungen ergaben keine Krankheitszeichen, welche als Folgen der erlittenen Vergiftung angesehen werden könnten.

Zusammenfassung

Wir berichten über einen seltenen Vergiftungsfall durch irrtümlichen Genuß eines Aufgusses von *Rhizoma Veratri albi*, weißer Nieswurz.

Literatur

REMINGTON'S Practice of Pharmacy, 9. Aufl., S. 868. Easton, P. A.: Mack Publishing Company 1948. — COLLINS, R. J.: Arch. Int. Med. 16 (1915). Zit. nach: H. H. MEYER u. R. GOTTLIEB, Experimentelle Pharmakologie, 6. Aufl., S. 484. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.

Dr. J. SEELIGER, Landeskrankenhaus Knittelfeld in Steiermark,
Medizinische Abteilung

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Zagreb

Ein Fall medizinaler Vergiftung mit Aconitin

Von

J. FRKETIĆ

(Eingegangen am 3. Oktober 1955)

Obwohl Vergiftungen mit Aconitin nicht oft vorkommen, kann man doch besonders in der älteren Literatur die Beschreibung mancher Fälle finden. Verschiedene Autoren (EICHHOLZ, STARKENSTEIN, POPOV) beschreiben Morde, Selbstmorde mit Arzneimitteln aber auch pflanzliche Vergiftungen mit den verschiedenen Aconitarten. Dann kennt man unglückliche zufällige Verwechslungen mit *Petersilie* und *Kren*. Auch Honig kann Aconitin enthalten (ERBEN). Die zufälligen Vergiftungen sind meistens medizinale und wurden früher infolge der unbekannten toxischen Dosis, dann durch die Verschiedenheit der Präparate sowie schließlich bei Verwendung zu großer Dosen und auch durch falsche Ausfolgung in der Apotheke verursacht.

In der Sammlung von Vergiftungen [FÜHNER (b), (c), DRUCKREY, FUCHS, HELGER, KALBFLEISCH, WOLLENWEBER] sind unter 10 beschriebenen Fällen drei medizinale Vergiftungen mit falscher Ausfolgung in der Apotheke, zwei Fälle von eigenwilliger Überschreitung der Dosis und ein Fall infolge Kurpfuscherei angeführt.

Der hier zu beschreibende Fall von Aconitinvergiftung wurde sowohl durch den Arzt, der ein falsches Rezept schrieb, als auch durch den Apotheker, der die zu hohe Dosis ausfolgte, verursacht.

Ein 35jähriger Mann war an Lumbago erkrankt, ging zum Arzt und bat, ihm ein altes Rezept zu kopieren, er hätte gehört, die Pulver nach dieser Rezeptur hätten eine sehr gute Wirkung. Er bekam vom Arzt das folgende Rezept:

Rp. Aconitini	0,003
Luminali	0,04
Acid. ac. sal.	
Phenacet.	ãã 0,50
M. f. pulv. D. t. d. Nr. X	
S.	

In der Apotheke folgte man dem Patienten 10 Pulver aus, mit dem Hinweis, er soll 3mal täglich je ein Pulver nehmen. Nach der Einnahme des ersten Pulvers zeigten sich sehr bald schwere Vergiftungserscheinungen. Zuerst hatte der Patient das Gefühl der starken Strömung durch den ganzen Körper und auch durch den ganzen Kopf, dann hatte er heftige Schmerzen im Bauch, nachher im Kopf. Nach einer kurzen Weile konnte er dann nichts sehen und schließlich nicht mehr reden. Zur Zeit, da seine Frau den Wagen für die Überführung in das Krankenhaus anforderte, starb der Mann. Von der Einnahme des Pulvers bis zum Tode verging ungefähr $\frac{1}{2}$ Std.

Aus dem Rezept kann man ersehen, daß die maximale Dosis 15mal überschritten wurde (TOMIC) und die kleinste letale Dosis in einem Pulver erreicht wurde.

Die Leiche wurde obduziert, und der Befund war vollkommen negativ. Uns wurde der Mageninhalt sowie auch die übrigen 9 Pulver zur Analyse vorgelegt.

Da Aconitin sehr leicht zersetzt wird, ist es uns nicht gelungen, dasselbe in dem Mageninhalt chemisch nachzuweisen. Wir haben nach FÜHNER (a) Aconitin biologisch identifiziert. Es zeigte sich am isolierten Froschherz die charakteristische Peristaltik. Es entstand eine wurmartige Herzbewegung, dann blieb der Ventrikel in der Diastole stehen, und das Atrium pulsierte noch eine Weile.

Die Giftigkeit des Mageninhalts haben wir durch Applikation an jungen Mäusen nachgewiesen. Die Tiere bekamen subcutan 1 cm³ des

Mageninhalts und zeigten schwere und charakteristische Vergiftungserscheinungen.

Um die Dosis des Aconitins in den Pulvern zu kontrollieren, haben wir die Pulver qualitativ wie auch quantitativ analysiert. Die quantitative Analyse ist nephelometrisch nach WASICKY durchgeführt worden. Mit Jod-Jodkalium und Salzsäure haben wir Trübungen verschiedenen Grades erhalten und sie mit Standardlösungen verglichen. Wir haben festgestellt, daß die Dosis in den Pulvern etwa 3 mg betrug, jedoch bei einigen Pulvern um 2 mg schwankt. Das besagt, daß die Dosis in manchen Pulvern etwa 5 mg Aconitin betrug.

Es kommt selten vor, daß eine medizinale Vergiftung wie in diesem Falle auf zwei Fehler, nämlich des Arztes und des Apothekers beruht. Der Vergiftungsfall zeigt aber erneut die hohe Giftigkeit des Aconitins, und es ist durchaus gerechtfertigt, wenn dieses Alkaloid aus dem Arzneischatz gestrichen wurde.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von Aconitinvergiftung mit tödlichem Ausgang beschrieben, der durch Einnahme eines Medikamentes verursacht wurde. Die therapeutische Aconitindosis wurde im Rezept des Arztes 15fach überschritten, und der Apotheker folgte die Pulver (10 Stück) entsprechend dem Rezept aus.

Eine halbe Stunde nach Einnahme des ersten Pulvers starb der Patient.

Literatur

DRUCKREY, H.: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 13, 1 (1943). — EICH-HOLZ, N.: Lehrbuch der Pharmakologie, S. 85. Berlin 1934. — ERBEN, F.: Vergiftungen. II. S. 508. Wien-Leipzig 1910. — FUCHS, L., u. K. NEUNMAYER: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 2, 121 (1933). — FÜHNER, H.: (a) Nachweis und Bestimmung von Giften, S. 130. Leipzig 1911. — (b) Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 2, 1 (1931). — (c) Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 2, 123 (1931). — HELGER, C.: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 4, 41 (1933). — KALBFLEISCH, H. H.: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 12, 1 (1933). — POPOV, N. V.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, S. 373. Moskau 1938. — STARKENSTEIN, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnung, S. 187. Wien 1938. — TOMIĆ, D.: Therapeutische Dosen. Zagreb 1946. — WASICKY, R.: Leitfaden für die pharmakognostischen Untersuchungen in Unterricht und Praxis, S. 168. Leipzig und Wien 1936. — WOLLENWEBER: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle 6, 95 (1935).

Prof. JELENA FRKETIĆ, Zagreb, Salata 11, Jugoslawien

Aus dem Städt. Krankenhaus am Mariendorfer Weg, Abteilung Kinderkrankenhause,
Berlin-Wilmersdorf (Chefarzt: Dr. med. BRIGITTE KUJATH)

Zwei Fälle von Atropinvergiftung bei Kindern

Von

F. ALLIES

(Eingegangen am 29. November 1955)

Zu den Vergiftungen, die im Kindesalter eine große Rolle spielen, gehört auch die mit Atropin. Sie ist gar nicht so selten, und nicht zu Unrecht wird von manchen Autoren eine erhebliche Zunahme von Vergiftungen durch unvorsichtige Aufbewahrung von Arzneimitteln (CRAIG und FRASER) oder Verwechslungen in den letzten Jahren angegeben.

Auch wenn der Symptomenkomplex nicht so ausgeprägt ist, sollte an die Möglichkeit einer Atropinvergiftung gedacht werden, selbst wenn anamnestische Hinweise zunächst fehlen.

Wir wollen über zwei eigene Fälle von Atropinvergiftungen bei Kindern berichten, von denen der erste besonders eindrucksvoll ist. Gleichzeitig soll damit ein Beitrag zur Frage der wirksamen Therapie mit einem Antidot geleistet werden, über die in der Literatur noch keine einheitliche Auffassung vorzuliegen scheint.

Im ersten Falle handelt es sich um einen 4 Jahre und 3 Monate alten Jungen, der mit folgendem in der Bedeutung nicht erkannten Symptomenkomplex eingewiesen wurde.

Außerordentliche starke motorische Unruhe, maximal erweiterte Pupillen, die keine Reaktion auf Licht zeigten, verwirrte heisere rauhe Sprache mit offensichtlichen Halluzinationen, was später noch deutlicher wurde. Ferner bestand grobschlägiger Tremor, das Kind stand sehr unsicher. Die Haut war — besonders im Gesicht — brennend heiß und rot wie bei Scharlach, Mund, Rachen und Zunge vollkommen trocken, letztere dabei dick geschwollen. Es bestanden Schlingkrämpfe; die Pulsfrequenz war auf 140 je Minute gestiegen. Die Schenreflexe waren seiten- gleich und auslösbar, RR 115/75. An den Lungen war kein pathologischer Befund zu erheben, der Leib war weich ohne pathologische Resistenz oder Abwehrspannung, Milz und Leber nicht vergrößert, Nierenlager frei. Am Nasenausgang war etwas eingetrocknetes Blut, Trommelfelle beiderseits o. B.

Die starke cerebrale Erregung mit der gleichzeitigen Pupillendilatation ließen uns an eine Atropinvergiftung denken.

Die Großmutter, welche das Kind brachte und bei der es sich häufig auch über Nacht aufhielt, gab zunächst nur an, daß bei dem Jungen seit 3 Tagen ein Schnupfen bestünde. Deshalb habe sie ihm gegen 4 Uhr früh am Aufnahmetag Menthol-Nasentropfen gegeben. Etwa $\frac{1}{2}$ Std danach hätte das Kind erbrochen, etwas aus der Nase geblutet und sei ihr sehr heiß und rot vorgekommen. Sie habe diese Erscheinungen für eine Verschlimmerung der Erkältung mit Temperaturanstieg gehalten. Deshalb sei, wie sie meint, der Knabe auch unruhig geworden. Sie habe ihm eine Fiebertablette gegeben und gewartet, ob es nicht besser würde. Auf die

Frage, ob denn den Eltern der Zustand des Kindes nicht alarmierend aufgefallen sei, stellte sich heraus, daß diese früh zur Arbeit gegangen und das Kind gar nicht mehr gesehen hatten. Später korrigierte sie diese Angabe noch dahingehend, daß der Junge nicht bei den Eltern, sondern in der Wohnung der Großmutter übernachtet hatte. Ob das Kind irgendwelche Tabletten oder Tropfen zu sich habe nehmen können oder ob sie sonst irgendein Medikament gegeben habe, wurde trotz unseres Hinweises, daß es sich um eine Vergiftung handeln müsse, strikt verneint.

Diese Befragung hatte sich während der Untersuchung abgespielt, und wir verzichteten zunächst auf Ergänzung der Anamnese, um den akuten bedrohlichen Zustand zu beheben. Deshalb wurde sofort eine Magenspülung mit weicher und wegen der Trockenheit der Schleimhäute gut eingefetteten Sonde unter Zusatz von Kohle und Magnesiumsulfat vorgenommen, als spezifisches Gegenmittel 3 mg Pilocarpin hydrochloricum subcutan gegeben. Tablettenreste fanden sich im Magen nicht. Gegen die starke motorische Unruhe gaben wir sofort 0,5 cm³ einer 20%igen Luminallösung, später noch ein Chloralhydratklyma von 0,5 g; ferner 0,5 cm³ Sympatol als Kreislaufstütze. Nach Einleitung dieser Sofortmaßnahmen konnten wir noch einmal die Großmutter nach der Möglichkeit einer Vergiftung des Kindes befragen. Aber erst der Hinweis, daß sie selbst am linken Auge doch einmal — wie gut sichtbar — eine Augenoperation mit Herausschneiden eines Stückchens der Regenbogenhaut durchgemacht habe und wahrscheinlich damals Atropinaugentropfen zur Nachbehandlung erhalten hätte, frischte ihr Erinnerungsvermögen auf, und sie gab zu, daß sie noch eine solche Atropintropfenlösung zu Hause im Schränkchen seit fast 4 Jahren aufbewahrt habe. Die Möglichkeit der Verwechslung im Dunkeln (!) mit den Nasentropfen wurde jetzt zugegeben. Einige Zeit später hatte sie — unserer Bitte entsprechend — uns das Fläschchen gebracht: es waren 4%ige (!) Atropinaugentropfen, von denen sie dem Kinde in jedes Nasenloch mindestens eine halbe Pipette voll — also eine Gesamtmenge von 30–40 mg Atropin — eingeträufelt hatte. Die Maximaldosis liegt beim Erwachsenen bekanntlich bei 3 mg je Tag. Die Angaben über die tödliche Menge sind in der Literatur allerdings sehr verschieden und liegen zwischen 10 mg (LEWIN) und 130 mg (ERBEN, KOBERT), was vor allem auf die unterschiedliche individuelle Empfindlichkeit zurückzuführen sein dürfte. Zum anderen spielt aber auch die Art und der Zeitpunkt des Einsetzens der therapeutischen Gegenmaßnahmen eine große Rolle.

Es versteht sich, daß das Kind eine Dauerwache erhielt, zumal es wiederholt aus dem Bettchen zu springen versuchte. Die Pilocarpininjektionen wiederholten wir zweistündlich bis zur Gesamtmenge von 16 mg. Die Zunge begann bereits nach der zweiten Injektion, also nach 6 mg, etwas abzuschwellen und feucht zu werden. Wegen der bestehenden Schluckstörungen feuchteten wir zunächst den Mund ständig an. Das Kind wurde im ganzen ruhiger, auffällig waren aber doch außerordentlich große Schreckhaftigkeit und Halluzinationen, wobei der Junge Käfer zu sehen glaubte. Am 4. Tage nach der Aufnahme waren die Vergiftungserscheinungen im wesentlichen abgeklungen — lediglich die Pupillen waren noch etwas weit und die Lichtreaktion nicht sehr ausgiebig und etwas träge —, so daß wir das Kind entlassen konnten. Eine Nachuntersuchung 10 Tage später ergab keinen krankhaften Befund.

Die Harnanalyse, die wir vom gerichtsmedizinischen Institut der Freien Universität durchführen ließen, ergab in dem innerhalb der ersten 36 Std nach der Aufnahme aufgefangenen Harn einen Gehalt von 0,3 mg-% Atropin. Dabei soll daran erinnert werden, daß nur etwa 25–30% in unverändertem Zustand während der ersten 24 Std ausgeschieden werden, während der Rest wahrscheinlich in der Leber zerstört wird.

Im zweiten Falle kam ein 1 $\frac{1}{4}$ -Jahre altes Mädchen 1 Std nach Einnahme von 13 Tabletten „Bellafarm“ zur Aufnahme. Die Mutter hatte etwa $\frac{1}{4}$ Std nach Rück-

kehr des Kindes von einem Spaziergang bemerkt, daß eine noch 13 Tabletten enthaltende Packung Bellafarm plötzlich leer war. Da sich im Zimmer keine Tabletten mehr fanden und das Kind erklärte, „die Bonbons seien alle“, suchte die Mutter sofort einen Arzt auf, der das Kind einwies. Die Magenspülung förderte noch Tablettenreste zutage. Ein erheblicher Teil der Tabletten war aber bereits resorbiert worden. Seitens der aufgenommenen Barbitursäuredosis bestanden weniger Gefahren; das Kind hatte jedoch an Atropin die Hälfte mehr als die Höchsteinzeldosis für einen Erwachsenen zu sich genommen. Die bald weit- und reaktionslos werdenden Pupillen und starke Gesichtsröte waren Ausdruck der Atropinvergiftung, wobei auch in diesem Falle der kleine Patient aus dem bedrohlichen Zustande heraus gebracht und geheilt werden konnte.

Kopfschmerzen oder Abgeschlagenheit konnten wir nach Abklingen des akuten Bildes nicht beobachten, auch von seiten der Verdauungsorgane traten keine Störungen auf. Die Anwendung des Pilocarpin zeigte keine nachteilige Nebenwirkung.

Literatur

CRAIG, J. O., u. M. S. FRASER: Arch. Dis. Childh. 28, 259 (1953). — ERBEN, F.: Vergiftungen. Klin. Teil (Wilhelm-Baumüller-Verlag 1910). — KOBERT, R.: Lehrbuch der Intoxikationen (Stuttgart). — LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen (Georg Stille Verlag).

Dr. med. FRITZ ALLIES, Berlin-Wilmersdorf, Mainzer Str. 23

Aus dem Zentrallaboratorium des Allgemeinen Krankenhauses „Árpád“, Budapest (Direktor: Doz. Dr. S. LÓRÁND) und dem Gerinnungsphysiologischen und Praktischen Muskeluntersuchungs-Laboratorium, Budapest (Chefarzt: Dr. E. SZIRMAI)

Dinitrobenzolvergiftung

Beobachtungen zur Frage des Stress im Kindesalter

Von

E. SZIRMAI und E. BAJUSZ

(Eingegangen am 2. Mai 1955)

Wir hatten die Gelegenheit, die Frage des Stress bei einem 29 Monate alten Kinde im Zusammenhang mit einer Dinitrobenzolvergiftung und 5 ähnlichen Vergiftungsfällen bei Erwachsenen vergleichend zu untersuchen. Die Intoxikationen traten in den meisten Fällen nach versehentlicher Anwendung des Dinitrobenzols als Wurmmittel auf. Da über das klinische Bild der Dinitrobenzolvergiftung wenig Literatur vorliegt, möchten wir auch hierüber kurz berichten.

Von großer theoretischer wie auch praktischer Bedeutung ist das Studium solcher Zustände des Organismus, in welchen höhere Verteidigungsregulationsebenen entweder nicht vorhanden bzw. noch nicht

funktionsfähig sind. Das Regulationsverhalten in diesen Zuständen ermöglicht einen Einblick in die physiologische Aufgabe und Leistung der höheren Regulationszentren, also eine Beurteilung dessen, was durch letztere gegenüber der Verteidigungsregulationsleistung niederer Zentren hinzutritt.

In einer früheren Arbeit, die sich mit den Verteidigungsregulationen des Körpers bei rheumatischen Erkrankungen ausführlich befaßt, weist der eine von uns (BAJUSZ) auch auf die Bedeutung der durch außenweltliche Reize hervorgerufenen Reaktion des Blutbildes hin. Diese Befunde bestätigen die Beobachtungen anderer Autoren (ESSELIER und Mitarbeiter, HOFF, HAUSS und LAMMERS u. a.), nach denen die Gegenschockphase der durch schädliche Reize verursachten Abwehrreaktion durch hämatologische Methoden studiert werden kann. Die Bestimmung der eosinophilen Leukocyten und der Lymphocyten gibt Aufschluß über den hormonalen Mechanismus der Abwehrreaktion, während das Verhalten der neutrophilen Leukocyten einen Einblick in die ablaufenden neuralen Vorgänge erlaubt. Durch die Untersuchungen von ESSELIER, MARTI und MORANDI wurde weiterhin bekannt, daß akute exogene Intoxikationen Veränderungen des Blutbildes hervorrufen, die auch für die sog. Gegenschockphase der Alarmreaktion charakteristisch sind. Zwischen dem Schweregrad der Intoxikation und dem Grad der stress-ähnlichen Reaktion des Blutbildes (neurale und hormonale Komponente) bestehen direkte, quantitative gleichsinnige Beziehungen.

Die Dinitrobenzole sind seit langem als Blutgifte bekannt. Von den 3 Isomeren (ortho-, meta-, para-Dinitrobenzol) ist praktisch nur das meta-Produkt wichtig. Dieses findet, zum Teil mit anderen Nitrokörpern (z.B. Trinitronaphthalin) zusammen, ausgedehnteste Verwendung, unter anderem auch in der Farbenindustrie. Es bildet gelbliche Kristallmassen, deren feiner Staub — eingeatmet oder durch die Haut resorbiert — akute oder chronische Vergiftungen hervorruft. WHITE beschrieb als erster 1901 das Bild der akuten, subakuten und chronischen Vergiftung. Die akute Vergiftung entspricht in ihren klinischen Symptomen der Nitrobenzolvergiftung (STARKOW). Bei Aufnahme größerer Giftmengen können rasch — neben Übelkeit und Erbrechen — Kopfschmerz, Benommenheit, Lähmungserscheinungen bis zur Bewußtlosigkeit, motorische Unruhe bis zu Krämpfen, Atmungsstörungen (Dyspnoe), kleiner weicher Puls bis zum Kollaps auftreten. Die Hautfarbe ist grau; Lippen, Nasenspitze, Ohren und Fingerspitzen sind dunkelblau. Die Cyanose kann oft von der Umgebung früher bemerkt werden, als der Betroffene selbst auf die beginnende Vergiftung aufmerksam wird. Das Blut ist schokoladenfarben durch Methämoglobinbildung. Im Harn können neben Methämoglobin Hämatin und Gallenstoffe nachgewiesen werden (HUBER, HALDANE, STRASSMANN u. a.). Der Hämoglobingehalt des Blutes ist herabgesetzt, die Leukocytenzahl vermehrt. Bei Aufnahme kleiner Mengen kann eine mehrstündige Latenzzeit ohne subjektive Beschwerden vorhanden sein und die Cyanose als erstes Symptom auf die Vergiftung hinweisen. Die häufigere, chronische Form ist durch fortschreitende Anämie, Milzschwellung, Gelbsucht mit Leberschwellung und spätere Leberschrumpfung (akute gelbe Leberatrophie) gekennzeichnet. Während des Vergiftungsverlaufes treten oft Sensibilitätsstörungen, Opticus-schädigungen bis zur Erblindung, auch Akusticusschädigungen auf (WIRTH). In Tierversuchen (WIRTH, RÖHL, HUBER, WHITE, STRASSMANN und STRECKER u. a.) hat sich im wesentlichen dasselbe Vergiftungsbild wie bei Menschen gezeigt.

In der Literatur der letzten Jahre finden wir nur sehr selten Publikationen über die Dinitrobenzolvergiftung. DAXOPOULOS und MELISSINOS gaben 1952 einige durch Dinitrobenzol und Trinitrotoluol hervorgerufene Vergiftungen bekannt. 1953 berichtete LEKKY über einen schweren Vergiftungsfall durch m-Dinitrobenzol.

Wir wollen hier eigene Beobachtungen an einem Kind und bei 5 Erwachsenen kurz besprechen.

1. M. E. K., 29 Monate altes Mädchen, Kinderabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Arpad, Protokoll-Nr. 1002/1952, Aufnahme 3. 8.

Das Kind wurde mit Symptomen einer schweren Dinitrobenzolvergiftung (Oligurie, Anämie, hochgradige Cyanose usw.) eingeliefert. Frühere Krankheiten: Scarlatina, Varicellen, 3mal Pneumonie. Beginn der jetzigen Erkrankung am 31. 7. (auffallend blasses Gesicht, cyanotische Lippen). Verstärkung dieser Symptome am 1. 8. Temperatur rectal 38° C. Status praesens: Gut entwickeltes, mittelmäßig ernährtes Mädchen. Haut ist überall auffallend blaß, Lippen und Schleimhäute sehr cyanotisch. Lymphknoten am Hals und in den Leistenbeugen linsengroß. Lungen und Herz o.B. Bauch sehr gespannt, Hepar 3 Querfinger breit tastbar. Milz nicht tastbar. Reflexe gut auslösbar. Röntgen, EKG, Urin: \emptyset . Leberfunktionsproben: Serum-Bilirubin 1,0 mg-%, Thymol 6 E, Takata negativ. Ueeco: \emptyset , Euglobulin 14 E (4. 8.).

Krankheitsverlauf und Therapie. Weiter hochgradige Cyanose. Tachykardie. Methämoglobin +. Urin o. B. Stuhlgang: Paratyphus, Typhus, Dysenterie. und Pyocyaneus negativ. Therapie: 500 mg Vitamin C, 3 \times 1 Tabl. Vitamin B₁, Bluttransfusion 50 ml. — 5.—7. 8. Weiter Cyanose, Hepar 2½ Querfinger tastbar. Kind ist gut gelaunt, lebendig. Westergren: 15 mm/1 Std. Therapie: Methylenblau, Cholinchlorid. — 13. 8. Cyanose stufenweise verringert; Hepar kleiner, 1½ Querfinger tastbar. Stuhlgang und Urin normal. Leberfunktionsproben: \emptyset . Tachykardie vermindert. — 14.—18. 8. Cyanose weiter vermindert und endlich ganz verschwunden. Normale Gesichtsfarbe. Minimale Tachykardie. Hepar: ½ Querfinger, weich. Kind hat guten Appetit, ist lebendig. Westergren: 6 mm/1 Std. Methämoglobin: \emptyset . — 19. 8. Hepar nicht tastbar. Entlassung auf Bitte der Mutter.

2. Mit ähnlichen Symptomen wurden 5 Erwachsene (2 Frauen, 25 und 49 Jahre alt; 3 Männer, 29, 43 und 52 Jahre alt) in das Spital aufgenommen.

Zwei der Patienten zeigen ein schweres, 3 ein leichteres Bild der Dinitrobenzolintoxikation. Methämoglobin in allen Fällen positiv. Das Blutbild zeigt die Charakteristica einer Stress-Reaktion. Die Leberfunktionsproben sind in 2 Fällen schwach positiv. Bei 3 Fällen war 5—6 Tage lang die Milz vergrößert. Auf die übliche Behandlung besserten sich alle Fälle schnell, so daß die Entlassung aus dem Spital schon nach 2 Wochen erfolgen konnte.

Es ist auffallend, daß bei den Erwachsenen der Blutbefund nach der Vergiftung das charakteristische Bild der Stress-Reaktion in allen 5 Fällen zeigte, die hingegen bei dem Kind nicht zu bemerken war. Bei diesem konnten wir Normoblasten und Myelocyten sehen. Die Kerne der Normocyten waren zerbröckelt, degeneriert. Die Zellkerne hatten die Form von dreiblättrigem Klee. Wir konnten auch Formveränderungen von Erythrocyten beobachten. Am 3. und 6. Tag der Erkrankung wurde bei dem Kind eine Sternalpunktion vorgenommen. Die Beurteilung des Knochenmarks erfolgte bei Anwendung verschiedener Verfahren (überwiegend Färbung nach ROMANOWSKY-GIEMSA, sowie Imprägnierung nach BIELSCHOWSKY). Während die Sternalpunkte

bei den Erwachsenen ein normales Bild aufwiesen, erhoben wir bei dem Kinde folgenden Befund:

Das Knochenmark ist hyperämisch. Die Hauptmasse besteht aus unreifen Zellen, unter denen sowohl weiße wie auch rote Elemente anzutreffen sind. Die Zahl der Myelocyten und der Granulocyten ist sehr gering. Die Megakaryocytenbildung ist pathologisch. Dagegen sind relativ viele Normoblasten und Megakaryoblasten zu sehen. Zwischen den Normoblasten befinden sich pathologische Zellformen. Plasmazellen, Makrophagen und proliferierende Reticulumzellen sind vermehrt.

Wenn wir auch wegen der kleinen Zahl unserer Fälle keine sicheren Aussagen machen können, so sind die beschriebenen Dinitrobenzolvergiftungen doch beachtenswert. Wir bekommen einerseits neue Angaben über die Reaktion des Blutbildes beim Stress, andererseits auch einen Einblick in den Mechanismus der Verteidigungsregulation im Kindesalter, welche von der des Erwachsenen abweicht.

Die bei Vergiftungen von Erwachsenen durchgeführte hämatologische Untersuchungen unterstützen die Befunde anderer Autoren nach akuten Intoxikationen (ESSELIER und Mitarbeiter) bzw. die Beobachtungen des einen von uns (BAJUSZ) nach schädlichen äußeren Reizen. Akute exogene Intoxikationen (z. B. Kohlenoxyd-, Schlafmittel-, Dinitrobenzolvergiftung) rufen also Veränderungen des Blutbildes hervor, die für die Gegenschockphase der Alarmreaktion charakteristisch sind. Bei den Dinitrobenzolvergiftungen sehen wir — wie es ESSELIER, MARTI und MORANDI bei Kohlenoxyd- und Schlafmittelvergiftung auch bemerkt haben —, daß der neuralbedingte Leukocytenanstieg und der hormonalbedingte Eosinophilen- und Lymphocytenabfall dieselben quantitativen Beziehungen zum Schweregrad der Intoxikation aufweisen. Aus den Knochenmarkuntersuchungen bei mit Dinitrobenzol vergifteten Erwachsenen können noch keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden. Wir möchten aber feststellen, daß die im peripheren Blutbild auftretende Abwehrreaktion im Knochenmark nicht zum Ausdruck kommt.

Das Blutbild des Kindes dagegen weist keine Zeichen einer charakteristischen Verteidigungsreaktion auf. Im peripheren Blut und im Knochenmark sehen wir das Bild einer akuten Intoxikation — eine schwere Störung der Hämatopoese. Es bleibt unklar, inwieweit hierbei die hormonalen oder die neuralen Faktoren eine Rolle spielen. Wir möchten besonders auf das Fehlen einer Milzvergrößerung hinweisen, obwohl eine Anämie als Folge der hochgradigen Schädigung des Knochenmarks aufgetreten war. Diese Beobachtung erlaubt zwar die pathologisch-anatomische Folgerung: Die akute Dinitrobenzolvergiftung des Kindes schädigt das reticuloendotheliale System so schwer, daß eine Erhöhung der immunbiologischen Tätigkeit der Milz und gleichzeitig damit ihrer Funktion als Knochenmarkregulator nicht eintritt. Gegen diese Annahme spricht in unserem Fall die schnelle Besserung nach

einer energischen Transfusionstherapie. Andererseits deuten aber unsere Befunde am Knochenmark darauf hin, daß zur Zeit der Sternalpunktion die die Zellproduktion regulierende Milzfunktion fehlte.

Nach den pathologisch-anatomischen Untersuchungen von HARANGHY, SZINAY und RÁCZ kann das häniomyelopoetische System im Kindesalter auf septische und toxische Schädigungen auf zweierlei Art reagieren: Einerseits tritt eine schwere, zur Inaktivität sowohl des Knochenmarks wie der Milz führende Schädigung auf, andererseits entsteht eine Störung im Funktionsgleichgewicht zwischen Knochenmark und Milz, und zwar entweder mit dem Übergewicht der Milzfunktion oder mit erhöhten Reizerscheinungen im Knochenmark. Unseren Fall können wir wohl zu dieser letzteren Gruppe zählen. Unsere Beobachtung der guten Heilungstendenz des Kindes trotz des Vorhandenseins sehr vieler Plasmazellen im Knochenmark widerspricht als klinische Angabe den pathologischen Beobachtungen von ARINKIN, der die Plasmazellreaktion bei septischen und toxämischen Prozessen immer als ungünstiges Merkmal wertet.

Es ist interessant, daß 8 Tage nach der Heilung das Kind mit Ekzemen an beiden Händen wieder zu uns kam. Das Blutbild zeigte jetzt keine toxischen, sondern allergische Züge. Wahrscheinlich entwickelte sich bei dem Kind eine Überempfindlichkeit und es kam dann in erneuten Kontakt mit dem noch nicht ganz entfernten Gift. MEYER berichtet schon 1925 über Fälle von Ekzemen und Asthma unter dem Einfluß kleinster Dosen von Dinitrobenzol oder ähnlichen Substanzen (Benzol).

Literatur

- ARINKIN, T.: Ter. Arch. 15, 5 (1937). — Szovj. Orvostud. Beszám (Ung.) 2, 71 (1950). — BAJUSZ, E.: Über Balneo- und Klimatoreaktionen der Muskeln. Angaben zum Problem der organismischen Verteidigungsregulation. Arch. physik. Ther. 7, 333, 1955. — DANOPULOS, CR., et D. MELISSINOS: Arch. Mal. profess. 13, 458 (1952). — ESSELIER, A. F., H. R. MARTI u. L. MORANDI: Klin. Wschr. 1954, 914. — HALDANE, J., R. H. MACGILL and A. E. MAVROGORDATO: J. of Physiol. 21, 160 (1897). — HARANGHY, A., E. SZINAY u. M. RÁCZ: Acta med. Acad. Sci. hung. 4, 117 (1954). — HAUSS, W. H., u. L. LAMMERS: Klin. Wschr. 1952, 1087. — HOFF, F.: Dtsch. med. Wschr. 1952, 112, 146. — HUBER, E.: Virchows Arch. 126, 240 (1891). — LEKKY, H., H. PRACOVNI u. L. LÉKARSKI: (Praha) 5, 219 (1953). — MEYER, R.: Biochem. Z. 166, 202 (1925). — O'HERIN, B., u. K. SCHULTZ: Handbook of Dangerous Materials. New York: Reinhold Publ. Co. 1951. — PATTY, W.: Industrial Hygiene and Toxicology. New York: Interscience Publ. 1948. — RÖHL, A.: Über akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Diss. Rostock 1890. — STARKOW, E.: Virchows Arch. 52, 464 (1871). — STRASSMANN, O., u. C. STRECKER: Friedrichs Bl. f. Z. gerichtl. Med. 47, 241 (1896). — WHITE, R. P.: Lancet 1902 I, 89. — WHITE, R. P., and J. HAY: Lancet 1901 II, 582. — WHITE, R. P., and A. OLIVER: Dangerous trades, S. 475. London 1902. — WIRTH, A.: Medizinische Toxikologie, S. 150. Stuttgart: Georg Thieme 1951.

Chefarzt Dr. E. SZIERMAI, Budapest, VII. Madách-ut 12. IV. 1

Tödliche Vergiftung mit 4,6-Dinitro-o-kresol Beitrag zur Analyse

Von

J. BREINLICH

(Eingegangen am 2. Dezember 1955)

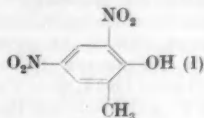
Eine tödliche Vergiftung mit dem Natriumsalz des 4,6-Dinitro-o-kresols ($\text{OH}=1$), das als Winterspritzmittel im Obst- und Weinbau gegen Überwinterungsformen von Schadinsekten gebräuchlich ist, gibt Veranlassung, den Nachweis dieses für den Menschen erheblich toxischen Stoffes in Leichenteilen zu beschreiben. Zunächst sei nach den polizeilichen Ermittlungen der Vergiftungsfall kurz beschrieben.

Eine etwa 40jährige Frau trank in Suicidabsicht eine Aufschwemmung von mindestens 10–20 g des handelsüblichen gestreckten (schätzungsweise 1 + 1) Natriumsalzes des DNoC und benutzte zum Auflösen oder Nachspülen etwa 100 cm³ Malzbier. Da sie 1 Std nach diesem Trunk tot mit bereits abgesunkener Hauttemperatur (Frühherbst) und den ersten blauen Flecken aufgefunden wurde, ist der Tod sehr wahrscheinlich binnen 15–30 min eingetreten. Der Körper war zusammengekrampft, Haut und Schleimhaut zeigten geringe Gelbfärbung. Bei der Sektion wurde die starke Gelbbraunfärbung der Magenschleimhaut und des Mageninhaltes festgestellt, die auf einen Zusammenhang mit dem Polizeiasservat — einer leeren unbeschrifteten Bierflasche mit Farbresten an der Wandung — schließen ließen. Die anatomischen Veränderungen nach tödlicher DNoC-Gabe werden vom Pathologischen Institut Braunschweig anderen Ortes beschrieben werden.

Giftwirkung

Das NO_2 -arme p-Nitrophenol ist Bestandteil des E 605-Moleküls, das aber dessen hohe Giftigkeit nur zum kleinen Teil bedingen dürfte. Beim Studium der Giftigkeit nach der Literatur und den eigenen Erfahrungen erscheint es so, daß dem 2fach nitrierten Phenol eine höhere Toxizität als dem 3fach nitrierten und diesem wiederum eine größere Giftigkeit zukommt als den einfach nitrierten Phenolen.

Da die freie Säure des Dinitro-o-kresols, im folgenden kurz DNoC genannt,



schlecht wasserlöslich ist, enthalten die konzentrierten Spritzpulver des Handels (z.B. Selinon Bayer, Gilboform Schering, Ditosol Schacht) die Natrium- bzw.

Tabelle 1. Giftigkeit von Nitrophenolstoffen

Nitrophenol	DL ₅₀ oral	Quellenangabe
E 605 (Reinsubstanz)	6,4 mg/kg Ratte oder Mensch	HECHT und WIRTH, KRIEG,
p-Nitrophenol	Über 300 mg/kg; giftiger als o-Verbindung, Kaninchen	D. ROBINSON, J. N. SMITH, und R. T. WILLIAMS
o-Nitrophenol	Weit über 300 mg/kg, Kaninchen	D. ROBINSON, J. N. SMITH, und R. T. WILLIAMS
Trinitrophenol (Pikrinsäure)	Über 50–100 mg/kg am Menschen	GADAMER
4,6-Dinitro-o-kresol (OH I)	26 mg/kg Ratte 200 mg/kg Schaf	A. J. LEHMAN Bayer, Pflanzenschutzkompen- dium

auch die Ammonsalze, die mit fast neutraler Reaktion leicht in Wasser löslich sind. Die OH-Gruppe ist wie in verwandten Substanzen durch die Nitrogruppen acidifiziert. Die neutrale und besonders die alkalische Lösung des DNoC sind stark gelb gefärbt und geben auf eiweißhaltigem Textilgewebe (Wolle) und Haut pikrinsäureähnliche, dauerhafte gelbe Flecken, worauf bei der Musterung der Umgebung im Vergiftungsfall zu achten ist.

Nitrokörper, z. B. o-Dinitrophenol (siehe z. B. EICHHOLTZ) waren kurze Zeit als wirksame, aber wie es sich bald zeigte, auch gesundheitsschädliche Entfettungsmittel in Gebrauch. Sie bewirken eine starke Erhöhung des Grundumsatzes mit Temperatursteigerung und gelten durch Verstärkung des Zellstoffwechsels als Protoplasmagift. Auch das DNoC hebt die Körpertemperatur unter Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs (z. B. D. G. HARVEY, P. L. BIDSTRUP, J. A. L. BONSELL). Vergiftungen mit Dinitrophenol sind außer bei der Fettsuchtherapie bei Munitionsarbeitern (z. B. POULSSON) infolge Aufnahme durch die Haut beschrieben worden. Über tödliche DNoC-Vergiftungen ist besonders in Deutschland kaum berichtet worden.

Analytik

Das gelb- bis rötlichbraune Aussehen des Mageninhaltes bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion kann als erster Anhalt für einen ein- bis mehrfach nitrierten aromatischen Stoff gelten. Mit Trichloroessigsäure, besser mit Acetatpuffer heiß enteiweißtes Mageninhaltsfiltrat gibt bereits in der Kälte beim Alkalisieren mit etwa $n/1$ NaOH starke Gelbfärbung. Dadurch kann es grob von p-Nitrophenolinsectiden wie E 605 differenziert werden; auch Zucker oder Eiweißabbauprodukte reagieren in der Kälte noch nicht störend. Nach Reduktion mit Zink-Salzsäure durch 5minütiges Erhitzen im langen Reagensrohr, Diazotierung mit Nitrit, Wegnahme des Nitritüberschusses mit Aminosulfonsäure und Kuppeln mit N-naphthyl-äthylendiamin $\cdot 2\text{HCl}$ tritt eine zunächst schwache Rosafärbung auf, die bald verstärkend violettrot wird (Maximum im Sichtbaren bei Filter S 57 des ZEISSschen Photometers Elko II). Diese unspezifische Reaktion kann nur mit einem

Spektralphotometer mit genauerer Wellenlänge zur Abgrenzung gegen p-Nitrophenolstoffe z. B. dienen. Der *chemische Nachweis* erfolgt ähnlich wie beim E 605 durch Wasserdampfdestillation aus mineralisaurer (z. B. schwefelsaurer) Lösung, am besten unter Zusatz des entsprechenden mineralisuren Salzes. Je nach dem Gehalt des Ausgangsmaterials sind 100—1000 ml Destillat aufzufangen, das deutlich gelb gefärbt ist. Wenn dann beim Erwärmen von 1—2 ml farblosen Spätdestillats mit der gleichen Menge farbloser $n/1$ NaOH keine Gelbfärbung mehr auftritt, wird die Destillation abgebrochen. Besonders die noch schwach gelblichen früheren Destillatanteile geben bereits in der Kälte starke NaOH-Reaktion und Azofarbstoffprobe nach Reduktion. Das Destillat wird mit Salzsäure angesäuert und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherextrakt durch ein geeignetes Adsorbens wie CaCO_3 , weniger gut durch Aluminiumoxyd sauer Woelm von der Hauptmenge der begleitenden Fettsäuren befreit (basisches oder neutrales Aluminiumoxyd adsorbieren DNoC sehr stark).

Der im tarierten Glas nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand kann bei genügendem Gehalt als Anhalt für die Menge dienen, wenn auch bei der Destillation ähnlich wie bei E 605 ein geringer Teil im Rückstand bleibt. Nach dem Abtupfen mit gutem Fließpapier sind die gelben Kristallnadeln fast schmelzpunktsrein. Der Schmelzpunkt des gegebenenfalls noch durch Sublimation gereinigten DNoC liegt bei 85 bis 86° C, das Eutektikum mit Benzil z. B. bei 51°. Zuweilen werden daneben noch geringe Mengen höher schmelzenden Sublimats erhalten (Ausmittlung aus Leichteilen). — Die Azofarbstoffreaktion, die mit dem Wasserdampfdestillat oder dem kristallinen Rückstand ausgeführt wird, verläuft deutlich verschieden von der des E 605 bzw. p-Nitrophenols, insofern als schon bei der Reduktion mit Zink Rosafärbung eintritt — wohl durch die rote Färbung des Amino-Nitrophenols bedingt (Analogon Pikraminsäure). Durch den folgenden Nitritzusatz tritt Verstärkung der Rotfärbung ein (Diazotierung und Eigenkupplung). Nach Wegnahme des Nitritüberschusses mit Aminosulfonsäure in Substanz ist die Färbung beim Kuppeln mit N-naphthyl-äthylendiamin-2 HCl zunächst nur mäßig stark; nach einigen Minuten tritt tiefe blaviolette Färbung ein, deren Adsorptionsmaximum mit dem Elko II Zeiss bei Filter S 57 beobachtet wurde. Da die Intensität der Rotviolett-färbung sich in der ersten Zeit ständig ändert, und wegen der Unübersichtlichkeit der Reaktion, scheint die Azofarbstoffmethode hier nicht zur quantitativen Bestimmung in dieser Form geeignet.

Meßbare Mengen Abbauprodukte von aromatischem Amincharakter wurden durch direkte Azofarbstoffreaktion sowohl im Filtrat des phosphatgeklärten Magen-Darminhaltes nach saurer Ätherausschüttlung als auch im schwefelsauren Filtrat des Rückstandes der Wasserdampfdestillation kaum gefunden (Spuren).

Einfacher als aus dem Magen-Dünndarminhalt gestaltete sich die Isolierung aus dem Polizeiassevat, das als Anschwemmung eines konzentrierten Handelspräparates (im allgemeinen 50% auf DNoC), offensichtlich des Natriumsalzes in einer Bierflasche vorlag. Bereits aus der neutralen oder natronalkalischen Anschüttung ist auch das Natrium- oder Ammonsalz teilweise mit Äther ausschüttelbar. Ein Schmelzpunkt des Salzes war nicht feststellbar; es trat beim Erhitzen auf dem Metallblock eine Vertiefung der Färbung nach orange ein. Die getrocknete ocker-gelbe Substanz verpuffte unter Verkohlung beim Berühren mit der Flamme, und zwar in mehreren Anteilen (geringer Sprengstoffcharakter). — Nach starkem Ansäuern der Anschwemmung mit HCl — wobei die Gelbfärbung verschwindet — kann das DNoC mit Äther ausgeschüttelt und so fast rein gewonnen werden.

Eine quantitativere Erfassung als durch die Wasserdampfdestillation bei geringerer Reinheit ist bei höherem Gehalt wie im Mageninhalt durch die Fällung mit Bleiessig aus schwach essigsaurer Lösung (p_H etwa 5) und Natriumhydrogenphosphat und Erhitzen auf etwa 80° vor der Filtration möglich. Man kann zur besseren Erfassung den bleiphsphat-haltigen Rückstand auf dem Filter mehrfach mit etwa $n/1$ NaOH nachspülen, doch werden dadurch auch Verunreinigungen wie Fettsäuren mit herausgelöst und eine Adsorption derselben aus der Ätherlösung wird notwendig.

Aus bleiphsphat-heißenteiweißtem Blutfiltrat konnten die NaOH- und Azofarbstoffreaktion erhalten und der Gehalt nach der Farbstärke auf einige Milligrammprozent geschätzt werden. Durch die unten beschriebene Papierchromatographie konnte unverändertes DNoC im Blut nachgewiesen werden. Ein mäßiger Anteil Methämoglobin im Blutfarbstoff wurde spektroskopisch festgestellt. Eine gute Abtrennung gibt auch hier die Wasserdampfdestillation aus schwefelsaurem Na_2SO_4 -haltigem Blut. Durch Mikrosublimation des Ätherextrakts der Wasserdampfdestillation wurden prismatische Kristalle vom Fp 85° erhalten.

In der Leber wurden nach Bleienteiweißung oder Wasserdampfdestillation nur Spuren DNoC gefunden, die die Identifizierung durch Mikro-Fp. nicht mehr erlaubten. Die Azofarbstoffreaktionen, ebenso wie die Färbung mit kalter NaOH verliefen positiv, die Azofarbstoffproben ohne Reduktion negativ.

Der Urin enthielt nach gleicher Bleiklärung wiederum größere Mengen von Nitrokörpern; denn nach der Gewinnung des Ätherauszuges wurde beim Schütteln mit Ammoniak oder Lauge starke Gelbfärbung erhalten. Eine Umwandlung zum Indophenolfarbstoff durch Reduktion mit Titan(III)-chlorid und Kuppeln mit Phenolwasser gelang nicht.

Durch Wasserdampfdestillation aus schwefelsaurer Lösung konnte aus Urin das sonst flüchtige DNoC nicht destilliert werden, sondern es liegen hier überwiegend veränderte Abbauprodukte von Nitrocharakter vor. Die Aufarbeitung des Destillats erfolgte über den sauren Ätherauszug und Papierchromatographie als Natrium- bzw. Ammoniumsalz.

Azofarbstoffreaktion bei Enteiweißung nach Reduktion positiv, ohne Reduktion gering bis negativ (aromatische Amine). Bei dieser akuten Vergiftung war nach Wasserdampfdestillation die NaOH-Probe und die Papierchromatographie negativ verlaufen. Bei chronischer Gabe soll allerdings unverändertes DNoC (SMITH, SMITHIES und WILLIAMS) im menschlichen Urin in geringer Menge ausgeschieden werden. Doch waren auch hier nitrohaltige Abbauprodukte — wie sie von SMITH durch Kaninchenversuche beschrieben sind — im Urin enthalten. Eines davon wurde durch Papierchromatographie des Wasserdampfdestillats des Urins gefunden (s. unten).

Die Bestimmung von Abbauprodukten aus Urin geschieht nach einigen durchgeführten Versuchen wohl am besten folgend:

Eine gemessene Menge, z. B. 5 oder 10 ml, Urin wird schwach alkalisiert (p_H 8—10) und mit Bleiessig und Natriumhydrogenphosphat gefällt, filtriert und nachgewaschen. Das Filtrat wird mit HCl stark angesäuert und zweimal mit entsprechenden Mengen Äther ($1/2$ und $1/4$ des Filtrats) ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird zweimal mit kleinen Mengen $n/1$ NaOH ausgezogen und der Auszug auf ein bestimmtes Volumen, z. B. 5 ml, aufgefüllt. Messung bei Filter S 43 und Vergleich mit DNoC-Lösung als Standard.

Mit Sicherheit wurde hier nur ein mit Wasserdampf destillierbares Abbauprodukt mit aromatischer Nitrogruppe gefunden (s. unten). — Das Filtrat des sauren Destillationsrückstandes von Urin ergab nach Extraktion mit Äther keine nitrohaltigen Abbauprodukte mehr (Papierchromatographie und NaOH-Reaktion). Möglicherweise wurden die von SMITH beschriebenen Abbauprodukte (s. oben) in diesem Fall an die durch die Säure abgeschiedenen Ballaststoffe des Harns gebunden.

Angefügt werden noch einige weitere Reaktionen für DNoC wie sie z. B. teilweise für Pikrinsäure gebräuchlich sind. Das schwach saure gelbe Wasserdampfdestillat aus Magen-Dünndarminhalt oder auch Substanzlösung gab mit

1. Natriumnitritlösung 0,5%ig tiefe Gelbfärbung, die nur gering schwächer war als die durch Alkalisierung mit NaOH;

2. Reduktionsmittel in ammoniakalischer Lösung wie Thioacetamid (Aufkochen = Schwefelammon) oder Traubenzucker geben beim Kochen Rotfärbung; die Stärke der Reaktion ist aber geringer als bei Pikrinsäure zu Pikraminsäure.

3. Versetzt man eine wäßrige DNoC-Salzlösung mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung bei nur geringem Ammoniaküberschuß, so entsteht unter Grünfärbung der Lösung ein gelbgrüner an der Wand leicht haftender Niederschlag von feinen Kristallnadeln. Diese sind, unter dem Mikroskop betrachtet, kräftiger als die entsprechenden Pikrinnadeln und mindestens an einem Ende nur gering schräge, d. h. fast

rechtwinklig abgeschnitten. Bei Verdünnungen über 1:1000 ist Kratzen mit einem Glasstab notwendig, bei 1:10000 wurde kaum noch Kristallfällung erzielt. (Vergleichsweise sind die Nadeln der Pikrinsäure-Kupfersulfatfällung durch die geringere Dicke und die meist spitzen Enden an beiden Seiten der Nadeln unterschieden.) M-Nitrophenol gibt mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung nur olivgrüne, p-Nitrophenol und schwächer E 605 blaugrüne Verfärbung ohne Fällung.

4. Auch die Isopurpursäureprobe durch Erwärmen mit etwas konz. KCN-Lösung tritt wie bei Pikrinsäure ein, jedoch ist die Rotfärbung bei genügender Verdünnung wie 1:1000 wesentlich heller und geringer als bei der Pikrinsäure.

Zum Nachweis sehr geringer Mengen z.B. aus Blut, Leber und Urin kann die *Papierchromatographie* herangezogen werden. Es ist hierbei zweckmäßig, auf dem gleichen Papier die Vergleichssubstanz, p-Nitrophenol (E 605) und sonstige in Betracht kommende Nitrokörper mitlaufen zu lassen (gegebenenfalls Zuziehung der Adsorptionsspektren).

Einige Milliliter des oben angegebenen Ätherextrakts, am besten des Wasserdampfdestillats aus saurer Lösung, können bei genügendem Gehalt (Stärke der NaOH-Reaktion) direkt mit 0,4–0,6 ml 5%igem Ammoniak ausgezogen werden. Fast immer jedoch wird der gesamte Rückstand der sauren Ätherausschüttlung mit 0,3–0,5 ml Ammoniakwasser 5%ig aufgenommen. Auftragen von nicht über $\frac{1}{10}$ mg (was an der Färbung geschätzt werden kann) auf SuS.-Papier 2043 b, Sättigen des Papiers mindestens 2 Std mit der Lösungsmittelatmosphäre, dann Eintauchen zur aufsteigenden Chromatographie. Lösungsmittel: Äthanol abs. pro an., Wasser und Ammoniak 0,91 pro an. im Verhältnis 80:16:4. — Sichtbarmachung der Flecken gegebenenfalls durch Aufsprühen von $n/2$ weingeistiger KOH, auch im UV-Licht sind die Flecken sichtbar.

Es wurden folgende Rf.-Werte bei 22° und etwa 20 cm Steighöhe gefunden:

DNoC-Reinsubstanz 0,80; Polizeiasservat 0,81, Blut 0,81, Magen-Darminhalt 0,81. Leber 0,805, Urinrückstand nach Wasserdampfdestillation negativ. Im Mittel 0,81.

Aus dem Ätherextrakt des Wasserdampfdestillats des Leichenurins wurde so kein DNoC gefunden, sondern ein an der Luft mehr orange-farbener Nitrokörper vom Rf. 0,90 (Gelbfärbung mit alkoholischer KOH).

Es wurde auch die direkte Ausschüttlung des ätherischen Extrakts mit 0,4 bis 0,6 ml $n/1$ NaOH und anschließende Chromatographie wie oben versucht, jedoch wurde hier Schwanzbildung und nicht genügend gleichbleibende Rf.-Werte beobachtet (Rf. 0,745–0,775). Aromatische Aminokörper wurden auf diesen Chromatogrammen mit der Azofarbstoffreaktion (Sprühen alkoholischer HCl, dann bei Zimmertemperatur NaNO_2 -Lösung, alkalische β -Naphthol-Lösung) beim Auftragen als Ammonsalz nicht gefunden. Möglicherweise wurden dieselben auch verwaschen oder laufen mit diesem Lösungsmittel nicht punktförmig.

Zusammenfassung

An Hand einer in der deutschen Literatur bisher nicht beschriebenen tödlichen 4,6-Dinitro-o-kresol ($\text{OH}=\text{I}$)-Vergiftung wird der chemische Nachweis derselben erläutert. Die Eliminierung der unveränderten Substanz aus Mageninhalt, Blut und Leber geschieht am einfachsten durch Wasserdampfdestillation aus mineralsaurer Lösung. Für ausreichende Mengen werden die Kofler-Mikromethoden und zur Abgrenzung gegen verwandte Nitrokörper einige neue qualitative Reaktionen angegeben. Zum Nachweis kleinster Mengen wird papierchromatographische Ausmittlung mit ammoniakalischem Alkohol empfohlen.

Literatur

EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, S. 131. Berlin: Springer 1953. — GADAMER, J.: Lehrbuch der chemischen Toxikologie, S. 402. Göttingen 1924. — HARVEY, D. G., P. L. BIDSTRUP and J. A. L. BONNELL: Brit. Med. J. 1951, 13. — HECHT, G., u. W. WIRTH: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 211, 264 (1950). Zit. nach SCHRADER, G.: Die Entwicklung neuerer Insektizide auf der Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen, Monogr. angew. Chemie. Verlag Chemie 1952, S. 56. — KRIEG, H.: Seifen-Öle-Fette-Wachse 78, 108. — LEHMAN, J.: Chem. and Foods. Proc. Chem. Assoc. 1951, 131. — POULSSON's, Lehrbuch der Pharmakologie, S. 254. Leipzig: S. Hirzel 1945. — ROBINSON, D., J. N. SMITH and R. T. WILLIAMS: Biochemic. J. 50, 221 (1951). Zit. nach Chem. Zbl. 1954, 6042. — SMITH, J. N., R. H. SMITHIES and R. T. WILLIAMS: Biochemic. J. 50, 37 (1952). Zit. nach Chem. Zbl. 1953, 8129.

Dr. J. BREINLICH, Braunschweig, Cellerstr. 38

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. HALLERMANN)

Zur Toxikologie des „Persedons“*,**

(Bericht über die bisher beobachteten und vier neue Vergiftungsfälle)

Von

O. PRIBILLA

Mit 2 Textabbildungen

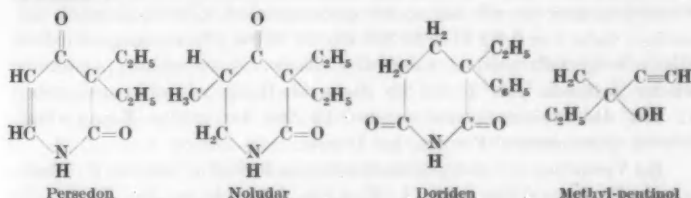
(Eingegangen am 11. August 1955)

Seit der Einführung des Veronals als erstem Derivat der Barbitursäure in die Therapie der Schlafstörungen durch E. FISCHER und v. MERING im Jahre 1903 stehen die Barbiturate neben einigen Säureureiden bzw.

* 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin.

** Die Arbeit wurde durch eine Personal- und Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

-amiden an erster Stelle unter den schlaffördernden Substanzen. Erst in den letzten Jahren sind seitens der pharmazeutischen Industrie, nicht zuletzt wegen des ständig zunehmenden Mißbrauchs der Barbiturate, der zu ersten Bedenken Anlaß gibt und auch die Aufmerksamkeit der Weltgesundheitsorganisation auf sich gezogen hat, andere chemische Verbindungen auf ihre Brauchbarkeit als Schlafmittel geprüft worden. Soweit zu übersehen, treten 3 Gruppen dabei immer mehr in den Vordergrund: Einmal Derivate des 2,4-Dioxypyridins und des 2,4-Dioxopiperidins, dann das Methylpentinol, das aber in Deutschland noch nicht gebräuchlich sein dürfte, und seit neuestem alkylierte Glutarsäureimide.



Eines der gebräuchlichsten Präparate aus der Gruppe der Dioxopyridine ist das „Persedon“, das chemisch ein 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin ist. Seine Bruttoformel beträgt $C_9H_{13}O_2N$ bei einem Molekulargewicht von 167,202. Es bildet ein farbloses, schwach bitter schmeckendes Pulver, das in Wasser zu 2,5%, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln und in Öl ist. Es ist in Packungen zu 10, 20 und 250 Tabletten zu 0,2 g im Handel. Die Abgabe erfolgt dabei bisher ohne Rezept. Eine Beschaffung ist infolgedessen, wie aus den unten beschriebenen Vergiftungsfällen deutlich werden wird, für jedermann leicht in beliebigen Mengen möglich.

Über die pharmakologischen Eigenschaften berichteten A. KRAUTWALD, G. KUSCHINSKY und H. RIEDEL sowie TH. KOPFANYI, R. P. HERWICK, CH. R. LINEGAR und R. H. K. FOSTER, über die klinische Verträglichkeit G. BRENDGEN, F. GEORGI, K. H. KRONE, P. POLATIN und W. A. HORWITZ, sowie R. WILLBRANDT und A. JAEGER. Über die Analytik konnten die letzteren Autorinnen, E. HIRSCHBERG, M. F. GREENBERG, E. DE RITTER, F. W. JAHNS und S. H. RUBIN, W. LANG und O. PRIBILLA berichten.

Nach KOPFANYI und Mitarbeitern beträgt die DL_{50} von Persedon für Kaninchen bei intravenöser Gabe 300–350 mg/kg, peroral zugeführt 500–650 mg/kg. Für den Hund beträgt intravenös die Dosis letalis 400 mg/kg. Der narkotische Index (DL_{50}/DN_{50}) beträgt für das Persedon beim Kaninchen intravenös gegeben 4,07 gegenüber 2,96 für Barbitol. Persedon wird schnell vom Gastrointestinaltrakt aus resorbiert. Bei den

Tierversuchen vermindern höhere Dosen die Atmung und den Blutdruck, die Körpertemperatur sinkt ab. Hierbei wirken zentrale Stimulantien wie Pikrotoxin, Cardiazol usw. antagonistisch.

Die Ausscheidung des Persedons durch den Harn beträgt beim Menschen nach WILLBRANDT und JAEGER — mittels einer fluorimetrischen Methode bestimmt — nur wenige Prozent der eingenommenen Menge, im Mittel (20 Versuche) 4,1% bei Gabe von 0,2 g. Dabei wurden nie mehr als 10%, in einzelnen Versuchen aber weniger als 1% ausgeschieden. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit zeigte in den meisten Versuchen dabei ein Maximum in den ersten 3 oder 6 Std, bei einzelnen Personen wurde jedoch über längere Zeiten gleichmäßig ausgeschieden. Bei eigenen Versuchen konnten mit der spektrophotometrischen Methode nach einmaliger Gabe von 0,6 g über 36 Std nur im Mittel 2% als ausgeschiedene Menge festgestellt werden, wobei ebenfalls zwei Ausscheidertypen immer wieder auffielen, von denen die einen die Hauptmenge in den ersten 12 Std, die zweiten in den zweiten 12 Std die größte Menge eliminierten (Arzneimittel Forsch., im Druck).

Bei Versuchen mit an C_6 radioaktiviertem Persedon konnten K. BERNHARD, G. BRUBACHER und A. H. LUTZ kürzlich an der Ratte die Harnausscheidung zu 8% an unveränderter Substanz bestimmen. Die Gesamtausscheidung der Radioaktivität durch den Harn betrug nach 15 Std etwa 50–60%. Die genannten Verfasser haben im Harn papierchromatographisch dabei auch Abbauprodukte des Persedons nachweisen können, über die sie eine Publikation in Aussicht gestellt haben. Ein weiterer Teil wurde mit den Faeces ausgeschieden. Ein kleiner Teil unveränderten radioaktiven Persedons, in der Hauptsache aber ein Abbauprodukt, wurden außerdem in der Galle ausgeschieden, was durch Versuche mit Gallenfistelratten bestätigt werden konnte. Bei eigenen Versuchen an Kaninchen konnte mittels der spektrophotometrischen Methode ebenfalls eine stärkere Ausscheidung unveränderten Persedons mit der Galle festgestellt werden, was auch bei einem der Vergiftungsfälle für den Menschen bestätigt wurde.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen über die allgemeine Toxikologie des Persedons seien nun die bisher im Schrifttum niedergelegten Vergiftungsfälle des Menschen referiert.

R. M. ROSE und R. J. MARCHAND konnten einen überlebten Vergiftungsfall mit 24 Tabletten Pyrithyldion („Presidon“, d. i. der amerikanische Handelsname für Persedon) beobachten.

Eine 27jährige, depressive, in psychiatrischer Behandlung stehende Frau hatte innerhalb der Zeitspanne von längstens 8 Std vor der Klinikaufnahme 24 Tabletten (4,8 g) Persedon genommen. 30 min vor der Einlieferung waren 5 ml einer 25%igen Coraminlösung intravenös gegeben worden. Bei der Aufnahme antwortete die blasse, 48 kg schwere Frau nur noch auf Schmerzreize. Die Temperatur betrug rectal 36,1°. Puls 100/min. Blutdruck 80/60 mm Hg. Die Atmung war flach, 16/min.

Die Pupillen waren eng und reagierten träge auf Lichteinfall. Die Corneal- und Würg-Reflexe waren beiderseits erhalten. Die tiefen Sehnenreflexe waren prompt und seitengleich auslösbar bis auf das Fehlen des rechten PSR und ASR. Keine sonstigen pathologischen Reflexe.

Bei der Magenaushebung wurden 300 ml klarer, gelblicher Flüssigkeit gewonnen, die einen reichlichen weißen Bodensatz enthielt. Therapeutische Gabe von 0,5 g intramuskulär Coffein-Na-benzoat und intravenöse Flüssigkeitszufuhr bewirkten, daß die Patientin 1 Std nach der Aufnahme ansprechbar wurde. Der Blutdruck stieg auf 108/70 mm Hg. Die Pupillen wurden weiter und reagierten nun prompt auf Licht, die tiefen Sehnenreflexe kehrten wieder. Nach einer weiteren Stunde bewegte die Patientin die Extremitäten. Fünf Stunden nach Aufnahme war die Patientin schläfrig, antwortete aber auf Fragen. 9 Stunden nach Aufnahme völlige Erholung. Die Laborbefunde zeigten im Harn vereinzelte Erythrocyten und 3 bis 5 Leukos bei einem Spez. Gew. von 1006. Der Hb-Gehalt des Blutes betrug 12,8 g bei 4,4 Millionen roten Blutkörperchen. Die Leukocytenzahl betrug 14000 mit 75% polymorphkernigen Zellen, der Blutharnstoff 11 mg-%.

Die Verfasser betonen, daß die Toleranz des Menschen für Persedon geringer als die des Kaninchens sei, da bei ihrem Fall die Dosis nur 100 mg/kg betragen und zu Vergiftungserscheinungen geführt habe.

F. HANGEN konnte einen zum Vergleich zu unserem unten geschilderten Todesfall sehr instruktiven Fall mitteilen.

Eine 16 $\frac{1}{4}$ -jährige Patientin wurde am 25. 1. 50 um 11¹⁵ Uhr als Unbekannte bewußtlos und hochgradig unterkühlt eingeliefert. Temperatur 34°, ganzer Körper eiskalt, Beine bis an die Knie blaurot verfärbt. Puls 115/min, RR 95/45; rechte Pupille größer, längsoval verzogen, direkte Lichtreaktion fehlt links; Reflexe normal. Sofort $\frac{1}{4}$ mg Strophanthin und 20 ml Traubenzucker 40% intravenös, 1 ml Pervitin subcutan, Lichtbügel. Bald auf Anruf leichtes Augendrehen. Es wurden zentrale und periphere Analeptica in ständigem Wechsel gegeben (Cardiazol, Coramin, Sympatol, Peripherin, Padutin). Um 14 Uhr ansprechbar, verneint Gifteinnahme, schläft gleich weiter. 15 Uhr Temperatur 35°, Puls 115 min. Zusätzliche Kurzwellen auf die Füße. Um 20 Uhr war die Patientin voll wach, Temperatur 38°, Puls nicht mehr zählbar. Von da ab allmähliche Erholung, Ausgleich der Temperatur, Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse. Zurück blieb eine Erfrierung 3. Grades zweier Zehen links, die später abgesetzt wurden. Die Patientin schlief noch wochenlang auffallend viel.

Diese Patientin hatte am 24. 1. 50 in selbstmörderischer Absicht gegen 17 Uhr in einer Apotheke ein Schlafmittel verlangt, eine Schachtel (10 Tabletten = 2 g) Persedon bekommen und auf der Straße sofort eingenommen. Bereits nach 10 min fühlte sie starke innere Hitze, Kopfschmerzen, Müdigkeit, jedoch keinen Brechreiz, kein Erbrechen, keine Schweißausbrüche. Inzwischen hatte sie das Bahngelände erreicht und wollte sich überfahren lassen. Sie war ganz „dumm im Kopf“, schwankte, taumelte, stolperte und stürzte über die Signalleitungen. Von da ab Amnesie. Mit Pelzmantel, aber ohne linken Schuh lag die Patientin etwa von 18 Uhr die Nacht über bei 15° Kälte draußen. Am 25. 1. 50 gegen 10 Uhr wurde sie dann mit einer Schädelschwund aufgefunden.

E. WEBER erwähnt in einer psychiatrischen Arbeit über Rauwolfia-wirkung beiläufig eine 36jährige Defektschizophrenie, die einen Suicid-

versuch mit 30 Tabletten Persedon (6 g) überlebte, ohne jedoch nähere Einzelheiten des Vergiftungsbildes zu geben.

Kürzlich hat dann M. PULCH einen Suicidversuch mit 80 Tabletten (16 g) Persedon beobachten können.

Ein 18jähriger Mann, 175 cm groß, Gewicht 62 kg, besorgte sich in verschiedenen Apotheken insgesamt 8 Packungen Persedon. Einnahme am 23. 6. 54 gegen 14³⁰ Uhr in einer Telephonzelle, wo er schnell das Bewußtsein verlor. Bei der Einlieferung um 15⁴⁵ Uhr waren die Reflexe erloschen, die Pupillen reagierten nicht, waren beiderseits gleichweit und verhältnismäßig eng. Kurz nach Aufnahme kam es zum Atemstillstand (!), der durch Lobelin (0,01) Coramin (5 ml intravenös) und Sauerstoffbeatmung überwunden werden konnte. Die Magenspülung ergab reinen Magensaft mit nur wenigen Tablettenresten. Patient war 4 Tage unansprechbar. Die Pupillenreaktion war abends wieder vorhanden. Wegen sehr schwerer Pneumonie wurde intubiert (4 Tage lang), stündlich reichlich Schleim abgesaugt und dauernd O₂ zugeführt. Weiterbehandlung mit Antibiotica (täglich 1,2 M Depotpenicillin), Kreislaufmitteln in geringen Dosen und Lobelin. Erst am 4. Tage fing der Patient an, auf Berühren und Anruf zu reagieren. Ein Hautemphysem, das sich am Halse und am oberen Thorax gebildet hatte, ging zurück. Der Patient konnte wieder abhusten. Nach Rückkehr des Bewußtseins verhältnismäßig schnelle Besserung des Allgemeinbefindens. Keine pathologischen Leberfunktionsproben (!) oder Urinbefunde. Das EKG ergab einen Sinusrhythmus, Rechtsbetonung, Steiltyp, keine größeren Abweichungen von der Norm. Die Thoraxröntgenübersicht am 2. 7. 54 ergab einen Restzustand abklingender Pneumonie. Das Blutbild war bis auf eine geringe Leukocytose am 28. 7. 54 o. B., bei der Nachuntersuchung 1 Monat nach der Vergiftung waren keine Anzeichen für eine Spätschädigung nachzuweisen.

Im eigenen Arbeitsbereich Schleswig-Holstein hatten wir in den letzten Jahren ebenfalls Gelegenheit, eine Reihe von zum Teil sehr schweren Vergiftungen durch Persedon festzustellen. Bevor eine gemeinsame Betrachtung des Vergiftungsbildes versucht wird, seien die uns zugänglich gewordenen Fälle mitgeteilt.

Bei dem 1. Fall ist schon die Beschaffung des Giftes sehr typisch. (Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte und die Erlaubnis zur Veröffentlichung danke ich Herrn Prof. Dr. ESSEN, dem leitenden Arzt der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Eutin ganz besonders.)

Fall 1. Die 17jährige Patientin, die auf Grund der Familienanamnese und der Umgebungsbefragung als erblich vorbelastet und schwer psychisch alteriert anzusehen war, hatte ihren Selbstmordversuch ungewöhnlich planmäßig vorbereitet. Sie hat später angegeben, den Gedanken eines Suicids seit 2 Jahren mit sich herumgetragen zu haben. Am 2. 11. 53, an dem sie Geld zur Verfügung hatte, fuhr sie in eine benachbarte Großstadt. Auf einem Stadtplan hatte sie alle Apotheken der Außenbezirke angekreuzt und suchte diese nacheinander auf. So erhielt sie eine Menge von insgesamt 130 (!) Tabletten (= 26 g) Persedon. Am gleichen Abend ging die Patientin gegen 20 Uhr in ihren Schlafraum, nachdem sie den überwiegenden Teil der angegebenen Menge Persedon

und zusätzlich noch einige wenige barbizurathaltige Schlaftabletten unbekannter Herkunft eingenommen hatte. In der Nacht fiel der Mutter der Patientin auf, daß diese sehr unruhig schlief und stark schwitzte. Gegen 7 Uhr am nächsten Morgen war die Schlafende nicht erweckbar. Es wurde bei ihr ein Glas gefunden, in dem sich noch ein weißer Satz (Reste des Schlafmittels?) befand, das aber leider nicht zur Untersuchung gebracht wurde. Gegen 10 Uhr erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus. Bei der Aufnahme wurde folgender Befund erhoben:

17jährige kräftige Patientin in gutem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Geringe Lippencyanose. Kein Ikterus, keine Ödeme. Tiefe Bewußtlosigkeit, keine Reaktion auf Kneifen und Anruf.

Kopf und Hals. Pupillen weit, rund, links etwas weiter als rechts, geringe, sehr träge Lichtreaktion, Gebiß intakt, Zunge etwas trocken, weißlich belegt. Rachenring reizlos.

Thorax. Lungengrenzen normal verschieblich. Normaler Klopfeschall, leises Atemgeräusch. Herzgrenze normal, Töne leise, rein, Aktion beschleunigt. Frequenter, kleiner Puls. RR 130/80.

Im Abdomen waren Leber und Milz nicht vergrößert. Blasenstand $1\frac{1}{2}$ Querfinger über der Symphyse.

Die physiologischen Reflexe waren seitengleich schwach auslösbar. Keine pathologischen Reflexe. Keine Pyramidenzeichen. Auch sonst keine neurologischen Ausfallserscheinungen.

Bei der sofort durchgeführten Magenspülung, die ziemlich viel Mageninhalt mit Speiseresten ergab, konnte eine positive Gruppenreaktion auf Barbiturate nachgewiesen werden. Tablettenreste fanden sich nicht mehr. Die Therapie bestand in laufender Zufuhr hoher intravenöser Cardiazolgaben (5–6 ml/Dosis) sowie anderer peripherer und zentraler Kreislaufmittel wie Lobelin, Pervitin, Coramin und Strychnin. Ferner wurden 0,8 Mega E Penicillin gegeben und Sauerstoff-CO₂-Gemisch, da um 17³⁰ Uhr über beiden Lungen Knisterrasseln festgestellt wurden. Am 4. 11. 53 bestand noch tiefe Bewußtlosigkeit. Der Puls betrug 118/min, die Kreislaufverhältnisse waren sonst gut. Die Pupillen waren weit und reagierten gering auf Lichteinfall. Das Gesicht war gerötet, die Zunge trocken und weißlich belegt. Die Behandlung war im wesentlichen die gleiche wie am Vortage. Zusätzlich wurden noch $\frac{1}{4}$ mg Strophanthin, eine Infusion von 100 ml Periston N, 500 ml Kochsalzlösung und eine Ampulle Kinetin gegeben. Am Abend erfolgte auf Anruf und Schmerzreiz kurzes Öffnen der Augen bei sonst noch schwerer Somnolenz.

Am 5. 11. 53 bestand eine motorische Unruhe mit Zwangsbewegungen und Somnolenz. Etwas Flüssigkeit konnte geschluckt werden. Temperatur und Puls waren normal. Behandlung mit Penicillin (0,8 Mega) und Pervitin. Am 6. 11. 53 morgens ist die Patientin völlig ansprechbar, gut orientiert, wenn auch noch etwas schläfrig und benommen. Am Nachmittag steht sie auf, wobei der Gang noch leicht taumelnd ist.

Da der Verdacht auf eine schwere Psychopathie, möglicherweise auf eine beginnende Hebephrenie bestand, erfolgte die Überweisung auf eine psychiatrische Abteilung. Die Kreislaufverhältnisse waren während des ganzen Verlaufes immer gut. Der Blutdruck schwankte zwischen 130/90 und 140/90. Im Urin fand sich außer einer schwach positiven Urobilinogenprobe kein pathologischer Befund. Das Blutbild zeigte am 2. Tag eine Leukocytose von 13 200 mit Linksverschiebung (13% Stabkernige) und eine Lymphopenie von 4%. Die BKS betrug am gleichen Tage 20/34.

Auf die Vergiftung zurückführende Spätschäden wurden nicht beobachtet.

Der nächste Fall konnte in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Nervenlinik Kiel aufgeklärt werden. Es gelang uns, den Nachweis des Persedons im Urin der Patientin zu führen¹.

Fall 2. Die 46jährige Frau, die schon mehrere schizophrene Schübe durchgemacht hatte, nahm am 1. 1. 55 abends in suicidalen Absicht 40 Tabletten Persedon (8 g). Sie spülte diese Menge dabei in einem warmen Vollbad liegend mit Wasser herunter. Von diesem Zeitpunkt ab waren die Erinnerungen später nur noch bruchstückhaft. Sie muß aber im Wasser untergetaucht sein, da die Haare am nächsten Morgen noch naß waren. Die Patientin ist dann offenbar aus der Wanne gestiegen und hingefallen, da sie mit einem Bademantel bekleidet am nächsten Tag vor der Wanne auf dem Boden liegend bewußtlos aufgefunden wurde. Die Nachbarn hatten am Abend vorher gegen 22 Uhr einen Fall im Badezimmer gehört.

Bei der Aufnahme in die Universitäts-Nervenlinik (2. 1. 55) gegen 12 Uhr war die Patientin stark unterkühlt, sehr benommen, aber ansprechbar. Der Befund war im einzelnen folgender: Kleine Platzwunde über dem Nasenrücken, angedeutetes Brillenhämatom rechts. Keine Cyanose, keine Dyspnoe. Thoraxorgane o. B. Blasenfundus zwischen Nabel und Symphyse. Beim Katheterisieren wurden 900 ml Urin entleert. Leib sonst o. B. Der neurologische Befund war völlig normal. Der Puls weich, 72/min, RR 130/80, Temperatur 36,6°. Das Blutbild war der Norm entsprechend, die BKS 10/25.

Eine Magenspülung wurde nicht mehr durchgeführt, da die Giftaufnahme schon zu lange zurücklag. Es wurden 40 ml 50%iger Glucoselösung intravenös zugeführt und Magnesiumsulfat mit Kohle per os gegeben. Am Abend betrug die Temperatur 38°. Daher Verordnung von 0,4 Mega Depotpenicillin, das 5 Tage lang gegeben wurde.

Am 3. 1. 55 klagte die Patientin über Kopfschmerzen und leichten Schwindel. Sie war nicht mehr benommen und voll ansprechbar. Die Temperatur war nicht mehr erhöht. Im Harn fand sich eine leichte Albuminurie und Glykosurie, die durch den Katheterismus und die Glucosegabe vom Vortrag bedingt gewesen sein dürften. Der Rest-N betrug 27 mg-%.

Am 4. 1. 55 war die Patientin ohne pathologischen klinischen Befund, abgesehen von geringen psychotischen Störungen auf Grund ihres alten Leidens. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergab keinen krankhaften Befund.

Eine Probe des Katheterurins vom Tage der Aufnahme in die Klinik war zur Klärung der Frage, um welches Mittel es sich gehandelt habe, zur Untersuchung eingesandt worden. Die Prüfung auf Morphinum und seine Derivate, die Gruppe der Suchtmittel Polamidon, Dolantin usw. sowie auf Barbiturate war negativ. Es gelang jedoch nach der spektrophotometrischen Methode, die auf der Eigenschaft des Persedons beruht, ein definiertes Absorptionsmaximum bei 296 m μ im ultravioletten Licht

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichte danke ich Herrn Prof. Dr. Strömberg, dem Direktor der Universitäts-Nervenlinik Kiel.

zu bieten, 9,5 mg-% dieser Substanz nachzuweisen. Dieser Befund konnte außerdem noch durch die Fluoreszenzprobe ergänzt werden. (Bei Aufnahmen der Verdampfungsrückstandes der sauren Chloroform-ausschüttelung des Urins in Alkohol und Zugabe von Alkali sehr starke, durch Säure auslöschar blaue UV-Fluoreszenz.) Es sei besonders darauf hingewiesen, daß die ZWICKERSche Reaktion am Verdampfungsrückstand negativ war.

In den 900 ml Urin vom Morgen nach der Persedoneinnahme fanden sich also noch 85,5 mg Persedon. Bei Aufnahme von 8 g sind dies rund 1,07% der Dosis! In den nächsten beiden 12 Std-Portionen Urin ließ sich Persedon nicht mehr nachweisen. Es war lediglich noch eine ganz schwache UV-Fluoreszenz der entsprechenden Rückstände zu bemerken. Ein Absorptionsmaximum konnte nicht mehr nachgewiesen werden.

Spätschäden durch die Vergiftung sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Der nächste Fall reiht sich wegen der außerordentlich hohen Giftmenge und der Schwere des Verlaufs mehr an den Fall 1 an. Auch hier konnte wie bei Fall 2 das Krankheitsbild erst durch die chemische Untersuchung des Urins geklärt werden, da der Barbituratnachweis negativ war. (Für die Überlassung der Krankengeschichte danke ich Herrn Prof. Dr. med. R. MANCKE, dem Chefarzt der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Rendsburg auch an dieser Stelle.)

Fall 3. Aus der Familienanamnese der 23jährigen Patientin ist erwähnenswert, daß die verstorbene Mutter an Schizophrenie litt. Sie selbst wird als gelegentlich schwermütig geschildert.

Am 5. 5. 55 gegen 23 Uhr Einnahme von (nach späteren eigenen Angaben) 120 Tabletten (= 24 g) Persedon.

Am 6. 5. 55 wurde die Patientin bewußtlos in die Klinik eingeliefert, ohne daß irgendein Anhalt für eine Medikamenteneinnahme auffindbar gewesen war.

Um 7⁴⁵ Uhr reagierte die Patientin nicht auf Anruf oder äußere Reize. Das Hautkolorit war blaß. Die Pupillen waren stecknadelkopfgroß (!) und völlig reaktionslos.

Der Thorax war ruhig beatmet, die Lungen physikalisch o. B. Über dem Herzen reine Töne, Aktion regelmäßig, Pulsfrequenz 128/min, RR 110/80 mm Hg. Leib weich und ohne pathologische Resistenzen. Nur ganz schwache Darmgeräusche.

Die physiologischen Reflexe waren nicht auslösbar, keine Pyramidenzeichen.

Die Temperatur betrug 37,2°, im Blutbild fand sich eine leichte Leukocytose von 9600. Blutzucker 176 mg-%. Urinbefund o. B. Der Barbituratnachweis nach OETTEL war negativ (!). Im EKG Zeichen einer Sinustachykardie und der Überlastung des linken Vorhofes. Bei der sofort durchgeführten Magenspülung keine Tablettenreste, auf der Spülflüssigkeit gelbe Fettsäuren ohne besonderen Geruch.

Die Therapie wurde mit Gabe von Magnesiumsulfat und Kohle sowie hohen Dosen Cardiazol, Coramin und Pervitin begonnen. Hierauf jedoch keinerlei Reaktion. Im Verlauf des Vormittags waren die Pupillen wechselnd ganz klein, dann

wieder weit, ohne Reaktion auf Lichteinfall. Abends Tachypnoe und Cyanose. Vorübergehend bestand ein Subileus, der im Laufe der Nacht abklang. Gabe von Penicillin und Sauerstoffnasensonde.

Am 7. 5. 55 wurde uns durch Boten Urin aus der Nacht vom 6./7. und vom 7. morgens und Blut zur Klärung der Intoxikation überbracht. Die Prüfung auf Barbiturate war negativ (!), ebenso ließen sich Morphin und seine Derivate nicht nachweisen. Die Gruppenreaktion nach CRONHEIM und WARE war dagegen stark positiv (Pervitingabe). Es fand sich jedoch nach der spektrophotometrischen Methode ein charakteristisches UV-Spektrum im Chloroformauszug des Urins mit einem scharfen Maximum bei 296 $m\mu$. Die quantitative Bestimmung (s. oben) ergab eine Menge von 12 mg-% Persedon, das außerdem rein dargestellt werden und noch durch die Fluoreszenzprobe sowie den Mikroschmelzpunkt identifiziert werden konnte. Im Blut fand sich nach der gleichen Methode ein Persedonwert von ebenfalls 12 mg-%. Die Vorproben auf E 605, an das gedacht worden war, waren im Blut negativ. Damit war das Krankheitsbild eindeutig geklärt.

Es bestand jetzt eine voll ausgebildete Pneumonie des rechten Unterfeldes mit einer Leukocytose von 23400 und Temperatur von 38°, die im Verlauf des Tages auf 39° anstieg. Die Patientin war immer noch bewußtlos. Zur Behandlung der Intoxikation wurde nochmals eine Magenspülung gemacht und zweimal ein hoher Einlauf gegeben, ferner eine Austauschtransfusion von 500/420 ml. Weiterbehandlung mit Weckmitteln sowie Myocombin, Campher und Penicillin in hoher Dosierung. Das Krankheitsbild verschlechterte sich noch im Verlauf des 8. 5. 55 zunächst weiterhin. Die Behandlung war im wesentlichen die gleiche.

Am 9. 5. 55 klärte sich das Bewußtsein etwas auf. Die Patientin konnte trinken und etwas essen, so daß die Ernährungssonde, die seit dem 7. 5. lag, entfernt werden konnte. Das Fieber, das morgens noch 39,8° betrug, fiel im Laufe des Tages auf 38,2°. Die Behandlung bestand jetzt in Zufuhr von Kreislaufmitteln, Supracillin, Senfbrustwickeln, Myocombin und Campher.

In den am 11. 5. 55 entnommenen 63 ml Galle fand sich interessanterweise noch ein Wert von 12,5 mg-% Persedon (also 7,87 mg absolut), ein Befund, auf den weiter unten im Rahmen der Tierversuche noch einzugehen sein wird.

Am 13. 5. 55 war die Lunge auskultatorisch und perkutorisch o. B., das Abdomen unauffällig. Temperatur und Puls waren normal. Eine am 21. 5. 55 durchgeführte Röntgenuntersuchung des Thorax ergab keinen krankhaften Befund. Ein Kontroll-EKG zeigte ebenfalls einen normalen Befund. Am 25. 5. 55 Entlassung ohne Anhalt für Schäden durch die Intoxikation.

Als Ergänzung zu diesen durch ärztliche Bemühungen überlebten Fällen hatten wir Gelegenheit, in unserem Sektionsmaterial einen Todesfall nach einer Persedonvergiftung zu beobachten, dessen unglücklicher Ausgang dadurch bedingt war, daß die Vergiftete zu spät gefunden wurde.

Fall 4. Am 19. 7. 54 wurde in einem ehemaligen Bunkergelände die Leiche der seit dem 12. 7. 54 vermißten 22jährigen H. V. aufgefunden. Es wurde unter ihren Papieren ein kurzer Abschiedsbrief und in einem etwa 2 m von der Leiche entfernten Gebüsch 4 leere Schachteln „Persedon“ gefunden (8 g).

Bei der am 20. 7. 54 durchgeführten Sektion wies die Leiche stärkeren Käferfraß im Gesicht und an den Extremitäten, an den Füßen eine ausgesprochene Waschhautbildung auf. Die *Livores* waren blaurot, der *Rigor* gelöst. Die *Pupillen* waren ziemlich weit. Im Bereich des Mundes fand sich angetrockneter, gelblicher Schleim. Im *Magen* war etwas bräunlicher Schleim, die gefaltete Schleimhaut zeigte teilweise schwärzliche Auflagerungen, die sich nur schwer abstreifen ließen und bis ins Gewebe reichten. Es fanden sich kleine, streifige Blutungen im Bereich der großen Kurvatur. Im Gastrointestinaltrakt war sonst kein auffälliger Befund zu erheben. Die *Lungen* waren stärker gebläht, ihre Oberfläche glatt, etwas marmoriert mit einzelnen dunkelblauroten Bezirken. Auf dem Schnitt des rechten Oberlappens fand sich eine hellrote Färbung, im Unterlappen eine dunkelblaurote. Hier fanden sich überall feste, über die Oberfläche hervorragende Bezirke, die teilweise zusammenflossen und grauweiß bis graugelb aussahen. Von der Schnittfläche waren reichlich gelbliche Pfröpfe abdrückbar. Im Bereich der linken Lunge waren diese Veränderungen noch stärker ausgeprägt. Der ganze Unterlappen war fast leberartig fest, und auf der Schnittfläche zeigte er landkartenartig graugelbliche Verdichtungsherde. In den Bronchien und Bronchiolen überall dicker, rahmiger Eiter. Die Schleimhaut war hochrot. In den Lungengefäßen fand sich locker geronnenes, flüssiges Blut. Das *Herz* war dilatiert und enthielt reichlich Speckhautgerinnsel, sonst ohne pathologischen Befund. Die *Leber* war mittelgroß, dunkelblaurot, die Schnittfläche etwas trüb und von vermehrtem Blutgehalt. Die *Milz* war mittelgroß, etwas weich, auf dem Schnitt graurot. Die *Nebennieren* wiesen eine ziemlich breite, gelbe Rinde auf. Die *Nieren* zeigten eine Schwellung, Trübung und stärkere Anämie. Die *Blase* war prall mit konzentriertem Harn gefüllt. Die *Dura* war straff gespannt. Das *Gehirn* zeigte ein verstrichenen Furchen- und Windungsrelief, es bestand eine stärkere Hirnschwellung.

Histologisch. In der *Lunge* fand sich das Bild einer schweren, teils abscedierenden Bronchopneumonie und eine hochgradige, eitrig Bronchitis. In der *Leber* bestand eine stärkere Stauung und eine leichte periphere mittel- bis feintropfige Verfettung. Die *Nieren* zeigten bei intakten Glomeruli eine beginnende postmortale Autolyse des Tubulusepithels. In der Lichtung der Tubuli waren reichlich fädige Eiweißgerinnsel zu sehen. Es bestand eine stärkere Stauung. In der *Milz* bestand eine Stauung und entzündliche Milzschwellung. Die *Nebennierenrinde* war hochgradig fleckförmig entfettet.

Da zum damaligen Zeitpunkt noch keine Erfahrungen über die Isolierung von Persedon aus Leichenteilen vorlagen, wurden die Organe in der üblichen Weise mit weinsaurem Alkohol extrahiert und nach Zwischenfällung mit absoluten Alkohol die Endlösung bei p_H 6 mit Äther 2 Std perforiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers blieben weißliche, zum Teil auch noch gelb gefärbte, nicht kristalline Rückstände. Sie wurden in Chloroform aufgenommen und das Ultraviolett-spektrum ausgemessen. Wie Abb. 1 zeigt, konnte hierbei in Magen und Darm, Leber und Muskulatur das typische Spektrum des Persedons nachgewiesen werden. Wie spätere Zusatzversuche mit Leichenteilen

ergaben, werden bei dieser Art der Aufarbeitung im Mittel nur rund 40% der vorgegebenen Mengen wiedergewonnen (s. Arzneimittel-Forsch., im Druck). Bei Zugrundelegung dieser Ergebnisse ergibt die quantitative Auswertung der gemessenen Extinktionswerte bei den einzelnen Organen folgende Persedon-

mengen (s. Tabelle 1).

In Gehirn, Nieren und Urin war der qualitative Nachweis mittels der Fluoreszenzprobe und auch auf Grund der Form der Extinktionskurve noch zu führen, eine quantitative Bestimmung jedoch nicht mehr möglich. Die nach der spektrophotometrischen Messung erneut zur Trockne gedampften Chloroformlösungen hinterließen wieder nicht kristalline weißlich-gelbe Rückstände. Diese wurden in Alkohol aufgenommen und nach Zusatz von etwas $n/10$ Natronlauge im UV-Licht geprüft. Es zeigte sich auch hier, daß bei Leber, Muskulatur und Mageninhalt eine sehr starke, blaue Fluoreszenz zu beobachten war, die beim Ansäuern verschwand. Bei den geringen Rückständen aus Gehirn, Niere und Urin war diese Fluoreszenz dagegen sehr viel schwächer ausgeprägt. Bei der Mikrosublimation der Rückstände konnten nur

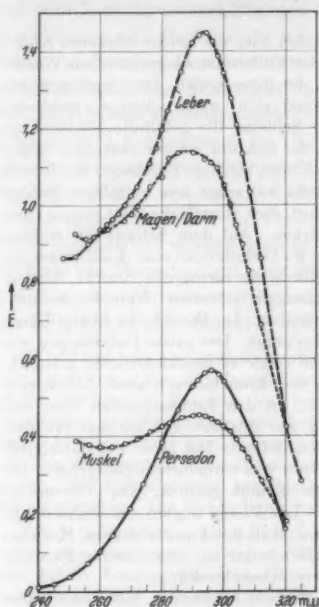


Abb. 1. Aus den Leichenteilen von Fall 4 bestimmte Persedonspektren

wenige, zähfließende Tröpfchen erhalten werden, die eine negative ZWICKERSche Reaktion gaben. Durch öfteres Umsublimieren gelang es bei dem etwas reichlicheren Rückstand aus der Leber beim Erkaltenlassen und Anreiben der Tröpfchen wenige gerade Prismen zu erhalten, die einen Schmelzpunkt von 98° aufwiesen. Die Eisenkomplexreaktion nach LANG und STEPHAN führte aber nicht zu eindeutigen Bildern. Die

Tabelle 1

Organ g	Ansatz g	mg Persedon	mg-%	mg im Organ
Magen + Dünndarmschlinge	200	2,47	1,23	2,47
Leber 1260	350	75,63	21,6	272,16
Muskulatur 20000	170	2,13	1,2	240,0

Fluoreszenzprobe ward dagegen auch an den Sublimaten mit einem reinen Blau stark positiv. Aus diesem Gesamtverhalten konnte somit der Nachweis des Persedons in den Leichenteilen als gesichert angesehen werden. — Es ist in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben, daß die Bestimmung der physikalischen Konstanten an aus Leichenteilen isoliertem Material sehr schwierig ist. Auch bei mehrfachem Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln unter Kohlezusatz gelingt es bei kleineren Substanzmengen nicht, gut kristallisierende Rückstände zu erhalten. Auch die Mikrosublimation ist schwierig, da hierbei erst kurz vor dem Schmelzpunkt eine Art Destillation einsetzt, die nur zu Tröpfchen führt. Wie an anderer Stelle mitgeteilt, läßt sich aber mit Hilfe eines etwas anderen Vorgehens bei der Aufarbeitung der Leichenteile und durch Aufnahme des UV-Spektrums das Persedon auch nach Körperpassage sicher nachweisen.

Um nun ein Bild über die Verteilung des Persedons im Organismus zu erhalten, wurden Tierversuche mit Kaninchen angestellt. Hierbei wurde 5 Tage hungernden Kaninchen durch die Magen-sonde das mit Hilfe von etwas Tylose emulgierte Persedon in Reinsubstanz zugeführt. Die Wirkung trat meist nach etwa 30 min ein. Die Tiere wurden zunächst ruhiger und legten sich nach einiger Zeit auf die Seite. Die Zahl der Atemzüge/min nahm meist sehr stark ab, während die Herzaktion nicht in so auffälliger Weise beeinflußt wurde. Die Cornealreflexe blieben fast immer auch bei tiefer Bewußtlosigkeit erhalten. Nach 4 Std wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und anschließend ausbluten gelassen. Es wurde stets sofort seziert. Die histologische Untersuchung der Organe ergab keinerlei von der Norm abweichende Befunde. Die Organe und Körperflüssigkeiten wurden (s. Arzneim.-Forsch., im Druck) in Phosphatpuffer vom p_H 6 feinst homogenisiert und die Homogenate mit Chloroform ausgeschüttelt. Die zur Messung verdünnten Lösungen ergaben bei der quantitativen spektrophotometrischen Messung folgende, in den Tabellen niedergelegte Persedonwerte.

Zur Kontrolle wurde ein Tier ohne Persedongabe in der gleichen Weise aufgearbeitet. Bei der Messung im UV-Licht zeigte sich, daß bei den entsprechenden Meßverdünnungen keinerlei Störabsorptionen auftraten. Die Leerwerte waren vielmehr so gering, daß sie vernachlässigt werden konnten.

In den nun folgenden Tabellen und dem Schaubild sind die gefundenen Persedonwerte in Milligrammprozent angegeben.

Wie auch aus der Abb. 2 hervorgeht, ist Persedon bei den genannten Dosen nach 4 Std noch in ziemlich hoher Menge im Magen und Dünndarm nachweisbar. In den Organen mit guter Durchblutung ist es ziemlich gleichmäßig verteilt. Die größenordnungsmäßig hohe Ausscheidung durch die Galle fällt auch bei Kaninchenversuchen auf und deckt sich

Tabelle 2. 3 Tiere. Dosis: 1 g/kg per os, nach 4 Std getötet. Persedon in mg-%

Organ	Nr. I 2900 g ♂	Nr. III 3000 g ♂	Nr. II 3600 g ♀ (14 Tage trächtig)	Mittelwerte
Magen + Inhalt	613,8	455,6	727,3	598,9
Dünndarm + Inhalt . .	42,0	61,2	174,0	92,4
Leber	55,0	28,0	47,5	43,5
Galle	—	180,0	43,7	111,8
Lunge	56,2	63,8	63,2	61,0
Herz	29,3	24,0	44,1	32,4
Gehirn	29,9	27,3	34,5	30,5
Muskulatur	27,8	34,4	42,5	34,9
Blut	24,2	27,5	16,8	22,8
Nieren	31,8	48,7	41,2	40,5
Urin	34,8	23,8	—	29,3
11 Foeten + Fruchthalter			95,5	

Tabelle 3. 3 Tiere. Dosis: 0,5 g/kg per os, nach 4 Std getötet. Persedon in mg-%

Organ	Nr. IV, 3200 g ♀	Nr. V., 3000 g ♀	Nr. VII, 3200 g ♀	Mittelwerte
Magen + Inhalt	461,6	75,0	364,0	300,2
Dünndarm + Inhalt . .	39,6	26,3	11,4	25,7
Leber	36,2	33,1	18,3	29,2
Galle	60,0	65,0	14,0	46,3
Lunge	22,3	30,0	20,3	24,2
Herz	22,6	28,8	4,8	18,0
Gehirn	28,3	25,7	11,0	21,3
Muskulatur	31,2	24,0	11,9	22,3
Blut	25,0	23,8	4,3	17,7
Nieren	32,3	26,4	11,4	23,3
Urin	—	81,0	11,6	46,3

mit dem Befund bei unserem Vergiftungsfall 3. Eine besondere Anreicherung in einem bestimmten Organ findet anscheinend nicht statt.

Tabelle 4

1 Tier. Dosis: 0,1 g/kg per os, nach
4 Std getötet. Persedon in mg-%

Organ	Nr. VIII 2800 g ♀
Magen + Inhalt	19,0
Dünndarm + Inhalt . .	3,2
Leber	7,3
Galle	22,5
Lunge	10,2
Herz	7,3
Gehirn	6,8
Muskulatur	5,0
Blut	5,5
Nieren	7,5
Urin	—

Der Übergang des Persedons auf die Frucht konnte bei dem etwa 14 Tage trächtigen Tier Nr. II nachgewiesen werden. Der in den zusammen verarbeiteten 11 Foeten nebst Eihautsack gefundene Wert von 95,5 mg-% ist dabei im Vergleich zu den in den anderen Organen bestimmten deutlich größer. Eine gewisse Anreicherung in den Foeten ist hier sicherlich als möglich anzusehen und findet eine Parallele bei vielen Giftstoffen.

Die Ergebnisse unserer Versuche an Kaninchen über die Verteilung des Persedons im Organismus stehen in guter Übereinstimmung mit den

oben zitierten Rattenversuchen mit radioaktivem Material von BERNHARD, BRUBACHER und LUTZ. Auch sie fanden keine besondere Anreicherung der zugeführten Aktivitäten in einem bestimmten Organ. Vielmehr verteilte sich diese nach intravenöser Zufuhr rasch und gleichmäßig über den Organismus.

Unsere Befunde bei dem tödlichen Vergiftungsfall 4 sind insofern recht interessant, da die später Verstorbene nach Einnahme des Persedons wohl noch längere Zeit gelebt und damit größere Mengen des

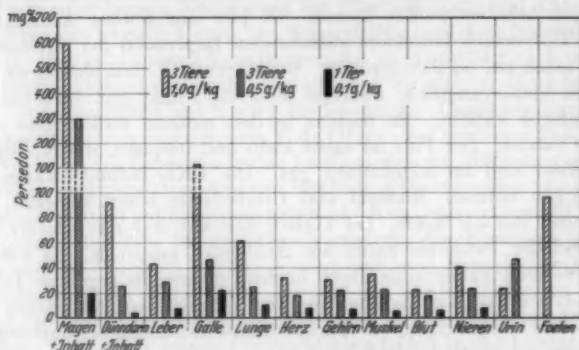


Abb. 2. Verteilung des Persedons im Organismus (Kaninchenversuch) 4 Std nach Zufuhr

Mittels ausgeschieden hat. Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt war dabei fast vollständig. Es konnte aber ein gewisses Depot in der Leber (Ausscheidung durch die Galle!) und in der Muskulatur gefunden werden. Dagegen waren die Mengen in Gehirn, Nieren und Harn so gering, daß eine quantitative Bestimmung nicht mehr erfolgen konnte. Nach dem oben Gesagten läßt sich dieser Befund zwanglos aus dem Stoffwechsel des Persedons erklären. Dabei sei in diesem Zusammenhang auf den hohen Persedonwert in der Galle noch am 5. Tag nach der Giftaufnahme bei Fall 3 hingewiesen. Auch hier war der Urin zu diesem Zeitpunkt schon persedonfrei!

Bei vergleichender Betrachtung der bisher bekanntgewordenen Vergiftungsfälle mit Persedon lassen sich nun gewisse Gemeinsamkeiten herausarbeiten und in Parallele zur Barbituratintoxikation setzen. Bereits wenige Minuten nach Aufnahme größerer Mengen des Persedons kommt es zu Kopfschmerzen, innerer Hitze und Müdigkeit; Erbrechen scheint nicht einzutreten. Das Bewußtsein geht dabei anscheinend sehr schnell verloren (Fall von PULCH, unser Fall 2), wenn die Dosen größer waren. Bei Aufnahme von nur 2 g (HANGEN) ist die Vergiftete noch längere Zeit in starker Benommenheit herumgegangen,

bis die Bewußtlosigkeit eintrat. Bei unserem Fall 1 fiel in der Nacht nach der Giftaufnahme starkes Schwitzen und Unruhe auf. In allen Fällen wurden die Patienten in tiefer Bewußtlosigkeit und meist mit erloschener oder stark herabgesetzter Reflextätigkeit aufgefunden. Die Pupillen sind meist weit und reagieren kaum auf Licht. Bei unserem Fall 3 waren sie aber zunächst ganz eng und später wechselnd. Bei dem Falle PULCHS, der 16 g eingenommen hatte und bei dem die Zeit der Giftzufuhr genau feststeht, waren die Reflexe bereits nach $1\frac{1}{4}$ Std einschließlich der Pupillenreaktion vollständig erloschen und es kam zu einem Atemstillstand, der jedoch behoben werden konnte. Ob hier eine gewisse Analogie zu der im Tierversuch besonders auffallenden Depression der Atemtätigkeit zu sehen ist, sei dahingestellt. Bei stärkerer Unterkühlung ist das Aussehen blaß-cyanotisch, während sonst die rosige, gut durchblutete Gesichtsfarbe auffällt. Es besteht in den meisten Fällen aber eine leichte Cyanose. Der Puls ist meist klein und frequent, die Kreislaufverhältnisse sind im allgemeinen gut. Die EKG-Befunde waren im wesentlichen normal. Blutbild und Urinbefunde boten keinerlei Abweichungen von der Norm. Im Verlauf fällt auf, daß das schwere Zustandsbild der Patienten kaum auf Analeptica anspricht. Es war in den schwereren Fällen auch durch höchste intravenös gegebene Dosen von Cardiazol, Coramin und Pervitin nicht möglich, eine Aufhellung des Bewußtseins zu erzwingen, wie dies zumindest kurzfristig bei Barbituratvergifteten gelegentlich möglich ist.

Ähnlich wie bei der Barbituratintoxikation kommt es im weiteren Verlauf zur Aspirations- bzw. hypostatischen Pneumonie, die, wie bei unserem Fall 4, dann auch einmal zum Tode führen kann. Bei entsprechender ärztlicher Behandlung läßt sich die Persedonvergiftung aber auch bei tagelanger Bewußtlosigkeit beherrschen. Hierbei erfolgt die vollständige Erholung bei einmal wiedererlangtem Bewußtsein sehr schnell. In einem der mitgeteilten Fälle war es zu einem wohl toxischen Subileus gekommen (Fall 3), der aber ebenfalls bei entsprechender Therapie zurückging. Schädigungen der Leber oder des Blutbildes sind bisher in keinem der Fälle als Spätfolgen bekannt geworden. Auch scheint das Persedon keine capillartoxische Wirkung zu besitzen, die bei den Barbituraten für den Vergiftungsablauf so verhängnisvoll ist.

Im Vergleich mit den letalen Dosen der Barbiturate sind beim Persedon wesentlich höhere Dosen überlebt worden. Wenn auch die Krankheitsbilder zum Teil sehr schwer waren, so ist der von uns beobachtete Todesfall wohl allein durch die schwere Bronchopneumonie verursacht worden. Bei rechtzeitiger ärztlicher Behandlung scheint die Prognose der Persedonvergiftung gegenüber der Barbituratintoxikation, soweit bei den wenigen bisherigen Fällen ein solcher Schluß erlaubt ist, eine günstigere zu sein.

Es erscheint unseres Erachtens aber doch die Forderung berechtigt, eine so differente Substanz unter Rezeptpflicht zu nehmen. Auch hier zeigt sich wieder einmal der Nachteil, daß die Substanzen nach ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten chemischen Körperklassen und nicht nach ihrer Wirkung der Rezeptpflicht unterliegen. Die Art der Giftbeschaffung in unseren Fällen zeigt deutlich, daß eine gewisse Kontrolle der Abgabe notwendig wäre.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Schilderung der Pharmakologie und Toxikologie des Persedons wurden 4 neue Vergiftungsfälle durch diese Substanz mitgeteilt. Hierbei wurden 3 Vergiftungen mit 26, 8 und 24 g nach teilweise tagelang anhaltender Bewußtlosigkeit ohne Spätfolgen überlebt, während eine Vergiftung mit 8 g infolge besonderer Umstände durch eine schwere Bronchopneumonie zum Tode führte. Bei letzterem Fall konnte der Nachweis des Persedons in den Leichenteilen mit Hilfe einer neu entwickelten spektrophotometrischen Methode geführt werden. Es wurden Ergebnisse von Vergiftungsversuchen am Kaninchen mitgeteilt. Hierbei konnte eine sehr gleichmäßige Verteilung des Persedons in allen Organen, der Übergang auf die Frucht und eine bemerkenswert hohe Ausscheidung durch die Galle nachgewiesen werden. Letzterer Befund konnte bei einem der Vergiftungsfälle auch für den Menschen bestätigt werden. Nach einer kurzen Übersicht über früher in der Literatur mitgeteilte Vergiftungsfälle wurde darauf hingewiesen, daß das Persedon im Vergleich zu den Barbituraten für den Menschen wesentlich weniger toxisch zu sein scheint. Auf die Notwendigkeit, eine derartig differente Substanz rezeptpflichtig zu machen, wurde hingewiesen.

Literatur

- BERNHARD, K., G. BRUBACHER u. A. H. LUTZ: Helvet. chim. Acta **37**, 1839 bis 1856 (1954). — BRENDGEN, G.: Diss. Düsseldorf 1937. — GEORGI, F.: Schweiz. med. Wschr. **1942**, 1440. — HANGEN, F.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 120. — HIRSCHBERG, E., M. F. GREENBERG, E. DE RITTER, F. W. JAHNS und S. H. RUBIN: J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **37**, 288 (1948). — KOPFANYI, TH., R. P. HERWICK, CH. LINEGAR et R. H. K. FOSTER: Arch. internat. Pharmacodynamie **64**, 123 (1940). — KRAUTWALD, A., G. KUSCHINSKY u. H. RIEDEL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **193**, 219 (1939). — KRONE, K. H.: Diss. Berlin 1941. — LANG, W.: Arzneimittel-Forsch. **1**, 314—316 (1951). — POLATIN, P., and W. A. HORWITZ: Psychiatr. Quart. **107**, 21—30 (1947). — PRIBILLA, O.: Arzneimittel-Forsch. (im Druck). — PULCH, M.: Dtsch. Med. J. **1954**, 680—681. — RITTER, E. DE, F. W. JAHNS und S. H. RUBIN: J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **38**, 319 (1949). — ROSE, R. M., and R. J. MARCHAND: J. Amer. Med. Assoc. **140**, 1213 (1949). — WEBER, E.: Schweiz. med. Wschr. **1954**, 968. — WILLBRANDT, R., u. A. JAEGER: Helvet. med. Acta **15**, 203 (1948).

Dipl.-Chem. Dr. med. O. PRIBILLA, Kiel, Hospitalstr. 42

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität
Erlangen (Direktor: Prof. Dr. phil. et med. E. WEINIG)

Über die Nachweisbarkeit von Trapanal (=Pentothal) im Harn*

Von

GEORG SCHMIDT und BRIGITTE AROLD

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Juli 1955)

Schwefelsubstituierte Barbiturate wurden in Deutschland als Kurz-narkotica zur intravenösen Anwendung bisher noch verhältnismäßig wenig gebraucht. In der angloamerikanischen Literatur dagegen existieren zahlreiche Arbeiten über Anwendung, Wirkungsweise, Pharmakologie und Toxikologie von Pentothal bzw. Thiopenta¹, dem bekanntesten amerikanischen Präparat. Deutschland bevorzugt noch in weit größerem Umfang die bereits alteingeführten Barbitursäurederivate Evipan, Eunarcon und Narconumal. Nach KÖRNERs Untersuchungen scheint die Evipananwendung pharmakologisch günstigere Resultate zu zeigen, als sie bei Pentothalnatrium im Tierversuch unter gleichen Bedingungen gefunden wurden. Da in den letzten Jahren Thiobarbiturate auch in Deutschland hergestellt werden und bereits im klinischen Gebrauch sind, ist damit zu rechnen, daß Komplikationen auftreten und daß durch toxikologische Untersuchungen eine Klärung von Zwischenfällen herbeigeführt werden muß. Der Nachweis von Thiobarbituraten in Körperausscheidungen oder Körperorganen kann unter anderem auch deshalb von Bedeutung sein.

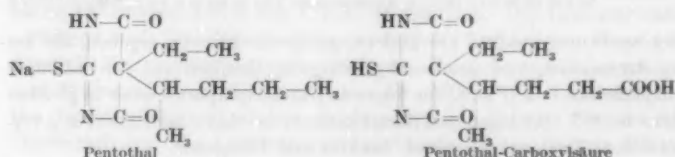
In Deutschland wird ein dem Pentothal entsprechendes Präparat unter der Handelsbezeichnung Trapanal hergestellt. Weitere Thiobarbiturate deutscher Herkunft sind Baytinal, Inaktin und Thiogenal. Sie unterscheiden sich lediglich in den Alkylseitenketten des 5 C-Atoms.

Untersuchungen von KEELE und KÖRNER weisen darauf hin, daß der Abbau der Thiobarbiturate durch Oxydation der Seitenkette vorwiegend in der Leber erfolgt. Nach BRODIE und KEELE werden 10—15% des verabreichten Thiopental stündlich abgebaut und hauptsächlich im Urin als Thiopental-Carboxylsäure ausgeschieden (BRODIE 1952). Dementsprechend ist bei wiederholter Anwendung innerhalb kurzer Zeit eine Kumulation zu erwarten, was auch im Tierversuch nachgewiesen wurde. Der tiefe Schlaf ist jedoch nur von relativ kurzer Dauer. Dies wird durch ein außerordentlich rasches Abwandern des Mittels aus dem Plasma und dem Organparenchym in das Körperfett erklärt (BRODIE, BERNSTEIN und MARK).

* Herrn Prof. Dr. med. BERTHOLD OSTERTAG zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Vor der Anwendung der Thiobarbiturate für die Erzielung von Langnarkosen wird von BRODIE und KEELE gewarnt. Auch Leberschäden sind eine Gegenindikation. KEELE stellte deshalb die einfache Regel auf, daß bei Leberschäden die sog. klassischen Barbiturate am Platze sind, da diese durch die Niere ausgeschieden werden; bei Störungen der Nierentätigkeit dagegen sollen die schwefelsubstituierten Barbiturate, die durch die Leber unschädlich gemacht werden, Verwendung finden. Um die Verträglichkeit von Thiobarbituraten zu steigern, hat die Firma Merck ihr Thiogental mit einem Methylthioäthylrest versehen, der als wirksame Gruppe für die Leberschutzfunktion des Methionins anzusehen ist. Er bewirkt als Methylgruppenspende durch die im Organismus schnell erfolgende Oxydation des Schwefels zur S=O-Gruppe eine Entgiftung des Pharmakons. Aus Tierversuchen von KÖRNER geht hervor, daß eine Vorbehandlung mit Sulfonamiden oder Penicillin die Verträglichkeit von Thiobarbituraten herabsetzt.

Pentothal bzw. das deutsche Trapanal, mit dem wir uns im folgenden ausschließlich befassen, wird unverändert mit dem Urin praktisch nicht ausgeschieden. BRODIE gibt zwar eine Ausscheidung von 0,3% des unveränderten Mittels an, jedoch ist diese Feststellung auf Grund spektrophotometrischer Messungen getroffen worden, welche eine sichere Unterscheidung zwischen dem unveränderten Pentothal und dem Ausscheidungsprodukt nicht zulassen. Der genannte Autor fand nach Pentothalgaben eine Substanz im Harn, die als Pentothal-Carboxylsäure identifiziert wurde.



Der von BRODIE angegebene Nachweis im Harn beruht auf der Ultraviolettabsorption des Produktes (s. Abb. 1).

Wie aus den Abbildungen von BRODIE hervorgeht, sind die Absorptionskurven des Pentothals und seines Ausscheidungsproduktes praktisch gleich, so daß eine Unterscheidung auf Grund solcher Messungen, wie schon erwähnt nicht möglich ist.

Der Nachweis von reinem Trapanal bzw. Pentothal ist 1. durch Schmelzpunktbestimmung (156°), 2. durch Barbitursäurenachweis mit Farbreaktionen in Verbindung mit dem Nachweis organisch gebundenen Schwefels und 3. durch spektrophotometrische Messung möglich.

Die wichtigsten Farbreaktionen sind die von ZWICKER mit Pyridin-Kupfersulfat und die von BODENDORF mit Cobaltrinitrat und Lauge bzw.

die Modifizierung nach OETTEL mit Cobaltacetat und Lauge in wasserfreier Lösung.

In allen Fällen reagieren Barbiturate mit violetter Farbe. Thio-barbiturate werden mit ZWICKERS Reagens nach HEISE und KIMBEL grün, blaugrün oder gelb, wobei die Farbextinktion des Reaktionsproduktes gemessen wurde. Eigene Untersuchungen mit der Modifikation von PFEIL, der die BODENDORFSche Reaktion zum Nachweis von Barbituraten auf chromatographischem Papier anwendet, haben für

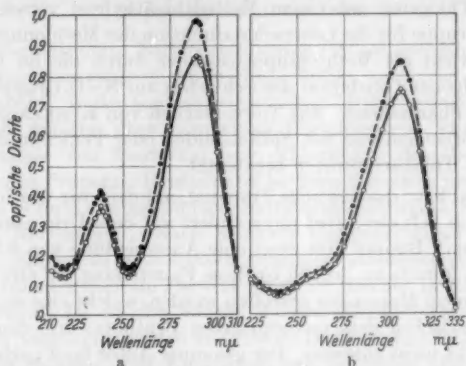


Abb. 1a u. b. Die Absorptionsspektren von Pentothal (durchbrochene Linie) und Pentothal-Carboxylsäure (ausgezogene Linie). Nach BRODIE. Schichtdicke = 1 cm. a Konzentration 10 γ je ml in 0,1 n HCl. b Konzentration 7,3 γ je ml in 0,1 n NaOH

Thio-barbiturate violett umrandete, gelbgrüne Flecken ergeben, die bei der Anwendung von ammoniakgesättigtem Gemisch aus Amylalkohol-Butylalkohol 1 : 1 (PFEIL) für folgende Handelspräparate etwa in gleicher Höhe bei 0,7—0,8 lagen und damit keine brauchbare Identifizierung vermittelten: Trapanal, Baytinal, Inaktin und Thiogenal.

Reines Trapanal in nachweisbaren Mengen ist allenfalls in den Körperorganen, aber nicht im Urin zu erwarten, wie bei therapeutischer Dosierung festgestellt werden konnte. Das handelsübliche Trapanal-Natriumsalz ist nicht sublimierbar. Mit Salzsäure freigemacht, sublimiert Trapanal ab 95°. Es ist nur als Natriumsalz wasserlöslich. Bei längerem Stehen an der Luft fällt es aus wäßrigen Lösungen aus, was nach unseren Untersuchungen auf dem Einfluß der Kohlensäure der Luft beruht. Dies ist auch die Erklärung für die Veränderung angebrochener Ampullen durch Luftfeuchtigkeitseinwirkung. Die Firma gibt an, daß nach der Herstellung nicht länger als 5—6 Std aufbewahrte Lösungen verwendet werden dürfen.

Die Gesamtausscheidung der Pentothal-Carboxylsäure beträgt bei Gaben von 2 g Pentothal 70% und bei 4 g bis zu 25% mit dem Harn

(BRODIE). Ob die zunehmende Ausscheidung der Pentothal-Carboxylsäure im Urin mit Zunahme der gegebenen Thiopenthamenge ein Sättigungssystem anzeigt, wonach mehr Säurederivate aus Thiopenthal umgewandelt werden, oder auf der Sättigung eines Reabsorptionsmechanismus in der Niere beruht, wurde nicht festgestellt (BRODIE 1952).

Im Rahmen größerer Untersuchungsreihen über die Ausscheidung schwefelhaltiger, organischer Arzneimittel, von denen in letzter Zeit Thiobarbiturate und Phenothiazinderivate an klinischer und toxikologischer Bedeutung gewinnen, haben wir uns mit der Ausarbeitung eines spezifischen Nachweises für Pentothal, bzw für das mit ihm identische Trapanal und seinen Ausscheidungsprodukten befaßt. Als Untersuchungsgut standen uns hauptsächlich Harnproben von Patienten zur Verfügung, die anlässlich einer Arteriographie mit Per-Abrodil M eine Trapanal-Kurznarkose erhalten hatten.

Nach längeren Vorversuchen wurde folgender Arbeitsgang für brauchbar befunden: Aus der Harnprobe wurde zunächst durch Salzsäurefällung das in unterschiedlichen Mengen enthaltene Per-Abrodil M entfernt. In der toxikologischen Literatur konnten wir keine Angaben über den Nachweis von unverändertem Per-Abrodil aus dem Harn finden. Es ist für ein intravenös anwendbares Kontrastmittel allerdings Voraussetzung, daß es unverändert und rasch ausgeschieden wird. Nach HABERSTUMPF ist dies für Per-Abrodil erwiesen. Bei intraarterieller Einspritzung von 20–30 cm³ des 60%igen Per-Abrodil M haben wir im erstgelaassenen Harn, nach dem Erwachen aus der Trapanalnarkose, nur bis zu 1% unverändertes Per-Abrodil M gefunden. Der Urin war dabei auffallend blaß. Das Ausscheidungsprodukt des Trapanals im Harn wird durch die Salzsäurefällung nicht eliminiert. Seine Ausmittelung erfolgte nach Eindampfen einer Urinmenge von 50–150 cm³ im Warmluftstrom. Der Trockenrückstand wird im Soxhlet-Apparat mehrere Stunden mit Trichloräthylen oder Dichloräthylen perforiert. (Nach BRODIE mit geringem Amylalkoholzusatz.) Der verbleibende Extrakt wird ebenfalls im Warmluftstrom eingeeengt. In der hierdurch entstandenen starken Konzentration wird der Rückstand sofort auf Chromatographierpapier (Schleicher & Schüll 2043 b) aufgetragen, und zwar werden je 3 Startpunkte mit der gleichen Extraktlösung beschickt. Mit der aufsteigenden Methode wurden unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus 100 cm³ Butanol, 50 cm³ Wasser und 4 cm³ Ammoniak die Extraktbestandteile getrennt, die Papiere nach dem Trocknen in 3 Streifen geschnitten und wie folgt behandelt:

1. Streifen: Untersuchung im ultravioletten Licht, dann Elution mit verdünnter Natronlauge.

2. Streifen: Besprühung mit GROTE's Lösung.

3. Streifen: Besprühung mit einer gesättigten methylalkoholischen Lösung von Kobaltnitrat, anschließend Aufdampfen von Morpholin (PFEIL).

Alle Untersuchungen der Harnproben, die bis zu 20 Std nach der intravenösen Injektion von 0,5 g Thiopenthal gelassen wurden, haben folgende Befunde ergeben:

Bei einem R_f -Wert zwischen 0,17 und 0,26 ist im ultravioletten Licht eine kräftige Absorption zu erkennen. Bei R_f 0,37 findet sich eine

schwache und bei R_f 0,67 eine sehr schwache, fast strichförmige Absorption (s. schematische Darstellung der Chromatogramme, Abb. 2).

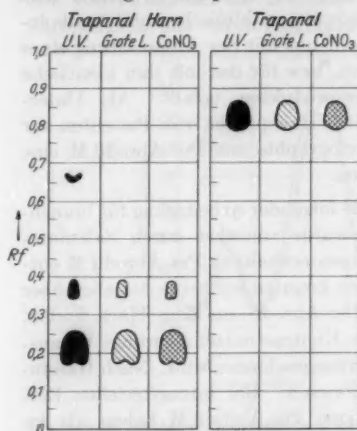


Abb. 2. Papierchromatographische Darstellung von Trapanal und Trapanal-Carboxylsäure

Durch Besprühen mit GROTES Lösung¹ entsteht an der Stelle der starken Absorption (R_f 0,17 bis 0,26) eine kräftige hellrote Farbe. Der schwache Absorptionsfleck bei R_f 0,37 färbt sich mit GROTES Lösung nur wenig an. Bei R_f 0,67 tritt mit GROTES Lösung keine Färbung ein. Die von uns verwendete Grote-Lösung setzt sich wie folgt zusammen: In 25 cm³ Aqua dest. werden 2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 7,2 cm³ 4n Natriumhydroxyd gegeben.

Bei Zugabe von 2 g Nitroprussidnatrium zu dieser Mischung wird Stickstoff frei; hierauf wird mit Aqua dest. auf 100 cm³ aufgefüllt und das ganze filtriert. Diese Lösung ist nur 14 Tage reaktionsfähig.

GROTES Reagens, das sich ähnlich zusammensetzt wie GROTES Lösung enthält Natriumbicarbonat an Stelle von Natronlauge und zusätzlich 2 Tropfen Brom; es ist spezifisch für: $-C=S-$, $-C-S-H$ und $-C-S-S-C$ -Bindungen. Eigenartigerweise reagiert Thiopenthal nach SONSBECK nicht mit GROTES Reagens, wohl aber mit GROTES Lösung. Bei einem p_H -Wert zwischen 4 und 7 der zu untersuchenden Lösung gibt GROTES Lösung die besten Färbungen.

Wasserfreies Kobaltnitrat reagiert mit Barbituraten bei alkalischer Reaktion mit rosavioletter Farbe. MOHRSCHULZ hat festgestellt, daß auch Sulfonamide einer derartigen Reaktion fähig sind. Bei den auf dem Chromatogramm mit GROTES Lösung reagierenden Stellen (R_f 0,26 und 0,37) erhielten wir mit Kobaltnitrat eine rosaviolette Färbung.

¹ Auch RAVENTÓS hat GROTES Reagens für die papierchromatographische Untersuchung von Thiobarbituraten benutzt.

Diese Ergebnisse beweisen, daß eine Substanz gut nachweisbar im Harn auftritt, die ultraviolette Absorption zeigt, eine C—S-Bindung enthält und den Barbitursäurenachweis gibt. Unter den von uns gewählten Bedingungen wandert diese Substanz auf dem Chromatogramm bis etwa R_f 0,26. Durch Besprühen mit Bromkresolpurpur als Indicator

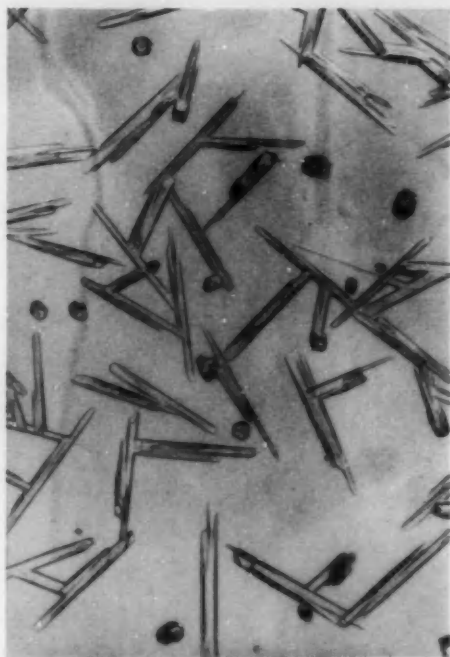


Abb. 3. Trapanal-Carboxylsäure

wurde die saure Natur der Substanz bewiesen. Nach Eluierung mit verdünnter Natronlauge ergab die spektrophotometrische Messung der Absorption die gleiche Kurve, wie sie von BRODIE für *Pentothal-Carboxylsäure* angegeben wurde (Abb. 1). Nach Ansäuerung des Eluates mit Salzsäure wurde ebenfalls die von BRODIE angegebene Absorptionskurve bestätigt. Pentothal wandert unter den gleichen Bedingungen bis zu einem R_f -Wert von 0,80—0,85, so daß es sich bei den gefundenen Werten nicht um unverändertes Pentothal handeln kann.

Bei der Substanz im Harn liegt demnach die von BRODIE entdeckte Pentothal-Carboxylsäure vor. Die Isolierung des gefundenen Umwand-

lungsproduktes wurde nach Extraktion mit Trichloräthylen und zweimaliger chromatographischer Reinigung erzielt. Nach dem Verdunsten des Trichloräthylens blieben Kristalle, kleine an den Enden aufgespaltene Prismen, mit mittlerer Doppelbrechung und gerader Auslöschung im polarisierten Licht zurück. Die Kristalle sublimieren ab 85° und

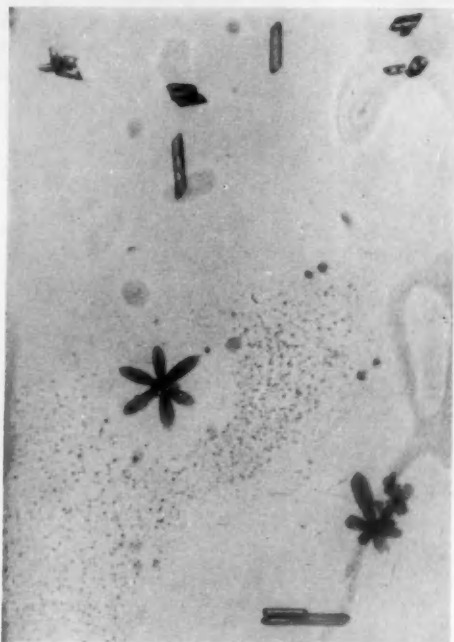


Abb. 4. Wismutkalliumchlorjodidkomplex mit Trapanal-Carboxylsäure

schmelzen unscharf zwischen 179 und 192°. Bei der polarisations-optischen Untersuchung zeigt es sich wie auch schon bei der Sublimation, daß 2 Modifikationen auftreten, wovon die eine aus schwach doppelbrechenden, gerade auslöschenden Stengeln mit schwalbenschwanzähnlich gestalteten Enden besteht, die bei 179—193° schmilzt (Abb. 3). Sie bildet sich bei niedriger Temperatur in den Sublimaten, lagert sich aber bei höherer Temperatur zum größten Teil um in die 2. Modifikation. Diese schmilzt unter Zersetzung bei 190—192°, besteht aus stark doppelbrechenden Rauten mit gerader Auslöschung und Neigung zu Aggregatbildung. BRODIE gibt für Pentothal-Carboxylsäure einen Schmelzpunkt von 186° an.

Diese Substanz gab mit ZWIKKERS Reagens eine deutliche Gelbgrünfärbung. Rasch und leicht identifizierbar erwies sich die Trapanal-Carboxylsäure bei Anwendung der sog. Schwermetallkomplexreagentien nach LÜDY-TENGER: Mit Wismutkaliumchlorjodid entwickelten sich nach einmaligem Erhitzen beim Wiederabkühlen 2 Arten von dunkelbraun gefärbten Komplexen (Abb. 4).

Hiervon ist eine Art praktisch isotrop, d. h. nur ganz schwach doppelbrechend und bildet kastanienblattähnlich gewachsene Formen, die sich bald wieder auflösen. Die zweite ist stark doppelbrechend, bildet langsamer wachsende Rauten mit einem Winkel von 58° und besitzt eine Auslöschungsschiefe.

Die Anwendung der Komplexreagentien hat sich bei der Untersuchung von mehreren Handelspräparaten der Thiobarbitursäurereihe nicht bewährt (FAHR). Demgegenüber ist die gute Komplexbildungsfähigkeit des Ausscheidungsproduktes von Trapanal hervorzuheben.

Diskussion

Unsere Untersuchungen können als Bestätigung der Angabe von BRODIE gelten, daß nach Pentothalaufnahme eine sog. Pentothal-Carboxylsäure im Harn erscheint, die das Hauptausscheidungsprodukt darstellt. Daneben sind in viel geringerer Menge weitere organische Produkte zu erwarten, die offenbar von eingreifenderen Molekülveränderungen herrühren. Zwei derartige Produkte haben sich auf unseren Chromatogrammen angezeigt. Aus der Arbeit von TAYLOR, RICHARDS und TABERN geht hervor, daß im Urin von Ratten und Affen nach Einspritzung von S^{35} -markiertem Thiopenthal der radioaktive Schwefel zum Teil in normalen Stoffwechselprodukten eingebaut ist, wie z. B. in Taurin, Thiocyanat und in den Sulfatestern von o-Kresol, p-Kresol sowie Phenol in sehr kleinen Mengen auftaucht.

Das Hauptausscheidungsprodukt erreicht nach unseren Untersuchungsergebnissen nur wenige Prozent der aufgenommenen Menge. Da es uns nicht möglich war, die Urinproduktion mehrerer Patienten lückenlos zu kontrollieren, kann über die Ausscheidungsgröße je Zeiteinheit keine Auskunft gegeben werden.

Unverändertes Trapanal wurde im Harn nicht gefunden. Da bei der Ansäuerung des Harns möglicherweise auch Trapanal ausgefällt wird, haben wir Per-Abrodil-Harne auch ohne diese Vorreinigung untersucht, ohne daß es uns möglich war, Trapanal auch nur in Spuren als unveränderte Substanz wiederzufinden, während die Trapanal-Carboxylsäure gut nachzuweisen war. Es empfiehlt sich möglichst große Harnmengen zu verarbeiten, da die sichere Erkennung der Trapanal-Carboxylsäure eine Anwendung mehrerer Reaktionen wünschenswert macht. Das Aufsetzen mehrerer Startpunkte auf das Chromatogramm ermöglicht

folgende Untersuchungen: 1. Nachweis der Substanz bei dem R_f -Wert von 0,26 durch Betrachtung im ultravioletten Licht. 2. Mit GROTES und BODENDORFS Reagens. 3. Spektrophotometrische Untersuchung. 4. Kristalloptische Untersuchung einschließlich Komplexreaktionen und Schmelzpunktbestimmung.

Zusammenfassung

Für den Nachweis der Pentothal-Carboxylsäure, des Ausscheidungsproduktes von Pentothal bzw. Trapanal im Harn, eignet sich die angegebene papierchromatographische Methode, die im Gegensatz zu der von BRODIE verwendeten spektrophotometrischen Messung spezifisch ist und eine Unterscheidung zwischen Trapanal (= Pentothal) und dem Ausscheidungsprodukt zuläßt. Auf die zunehmende Bedeutung der Thiobarbiturate in Klinik und Toxikologie wird hingewiesen.

Literatur

- BODENDORF, K.: Arch. Pharmaz. **270**, 290 (1932). — BRODIE, B. B.: Federat. Proc. **2**, 2 (1952). — BRODIE, B. B., E. BERNSTEIN and L. C. MARK: J. of Pharmacol. **105**, 421 (1952). — BRODIE, B. B., L. C. MARK, E. M. PAPPER, P. A. LIEF, E. BERNSTEIN and E. A. ROVENSTINE: J. of Pharmacol. **98**, 85 (1950). — BUCHEL, L., and J. LÉVY: J. of Physiol. **42**, 127—142 (1950). — ENDERS, A., u. F. R. KÖRNER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **215**, 177 (1952). — FAHR, W.: Inaug.-Diss. Erlangen 1954. — GOULD, T. C., and F. E. SHIDEMAN: Federat. Proc. **10**, 299 (1951). — GROTE, I. W.: Chem. Zbl. **1**, 846 (1932). — HABERSTUMPF, H.: Inaug.-Diss. München 1945. — HEISE, E., u. K. H. KIMBEL: Arzneimittel-Forsch. **5**, 149 (1955). — JATZKEWITZ, H.: Hoppe-Seylers Z. **192**, 94 (1953). — KEELE, C. A.: Anaesthesist **1**, 64 (1952). — KÖRNER, F.: Anaesthesist **1**, 70 (1952). — LÜDEKE, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 77. — LÜDY-TEGENER, F.: Pharmaceut. Acta Helvet. **9**, 385 (1944). — MOHRSCHULZ, W.: Süddtsch. Apoth.-Ztg **90**, 377 (1950). — OETTEL, H.: Arch. Pharmaz. **274**, 1 (1936). — PFEIL, E.: Klin. Wschr. **1953**, 1011. — RAVENTÓS, J.: J. of Pharmacy a. Pharmacol. **6**, 217 (1954). — SONSBECK, I. I. M. VAN: Acta pharmac. internat. **1**, 43 (1950). — TAYLOR, I. D., R. K. RICHARDS and D. L. TABERN: J. of Pharmacol. **104**, 93 (1952). — ZWIKKER, J. J. L.: Pharmaz. Weekbl. **68**, 975 (1930); **69**, 1178 (1931).

Dr. med. GEORG SCHMIDT, Erlangen,
Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung,
Berlin-Lichtenberg (Prof. REDETSKY, Prof. HOLSTEIN)

Beitrag zur Bestimmung von Schwefelkohlenstoff im Blut

Von

W. MASSMANN und K. STRENGE

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 29. September 1955)

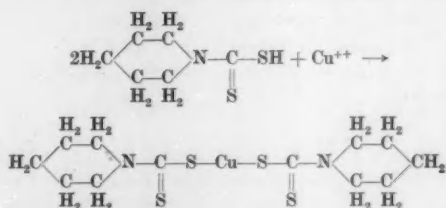
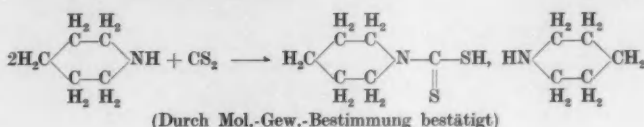
Die Kontrolle einer CS₂-Exposition in Industriebetrieben kann grundsätzlich durch Luft-, Blut- und Harnanalysen erfolgen. Am geeignetsten scheint uns die Bestimmung des CS₂ im Blut zu sein, weil

diese Konzentration ein direktes Maß für den mit der Atemluft aufgenommenen CS_2 ist (McKEE, DEMUS). Die Harnausscheidung ist von zu vielen anderen Faktoren abhängig, um durch die Bestimmung dieser Größe Sicheres über aufgenommene Mengen CS_2 aussagen zu können. Zur Reihenuntersuchung und für häufigere Kontrollen muß aber die Durchführung der Blutanalyse einfach sein, ihre Empfindlichkeit ausreichen, die benötigte Blutmenge soll dabei möglichst klein gehalten werden können. Es wird hier eine Arbeitsvorschrift angegeben, die diese Kriterien besser erfüllt als die bisher bekannt gewordenen Methoden. Sie beruht auf dem Prinzip, daß aus der Blutlösung ausgetriebenes CS_2 mit Piperidin eine Dithiocarbaminsäure bildet, die ihrerseits mit Kupfersalzen eine meßbare Gelbfärbung ergibt. Das gleiche Prinzip läßt sich auch für andere wäßrige Lösungen und damit zur Luft- und Harnanalyse verwenden.

Die Umsetzung des CS_2 mit organischen Stickstoffverbindungen zu Dithiosäure und die nachfolgende colorimetrische Bestimmung deren Kupfersalze ist an Empfindlichkeit allen anderen analytischen Reaktionen überlegen. Sie findet sowohl mit aliphatischen primären und sekundären Aminen (TISCHLER) als auch mit Aminosäure (ZAHRAK, MANSFELD und SOUČEK) mit HECTORscher Base (FEIGL und WEISSELBERG) und mit verschiedenen Heterocyclen (TOPTSCHLEW) statt. Mit aromatischen Aminen bilden sich statt Dithiosäuren Thioharnstoffderivate.

Nachdem TISCHLER eine mikroanalytische Methode angegeben hat, bei der CS_2 mit Diäthylamin zu Diäthylthiocarbaminsäure umgesetzt wird, ist diese Arbeitsvorschrift zur toxikologischen Analyse mehrfach angewendet und modifiziert worden. HUNTER extrahierte Blut und Harn mit Petroläther und bestimmte darin nach TISCHLERS Angaben CS_2 . VILES gelang es, die einzelnen Ingredienzien zu einem haltbaren Reagens zu vereinigen (1 ml Diäthylamin, 20 ml Triäthanolamin, 0,05 g Cu-Acetat ad 1000,0 Äthanol). Das Triäthanolamin dient als Stabilisator für das Kupfer und macht die Lösung alkalisch. Die Reaktion wird von Thiophen, Merkaptanen und Dimethylsulfid nicht gestört, während Schwefelwasserstoff und Schwefelwasserstoff liefernde Stoffe, wie z. B. Thioessigsäure, den Reaktionsablauf stören. Mit dem Reagens führte VILES Luftanalysen durch. McKEE veränderte das Reaktionsgemisch geringfügig (5,0 ml Diäthylamin, 5,0 ml Triäthanolamin und 0,01 g Cu-Acetat ad 1000,0 Äthanol). Er wollte durch den geringeren Cu-Zusatz vermeiden, daß bei längerem Durchleiten von Luft eine Farbvertiefung des bläulichen Gemisches eintritt, was bei höherem Kupfergehalt zu befürchten ist. BÜSING und BOHLÄNDER benutzten ein ähnliches Reagens (1,0 ml Diäthylamin, 20,0 ml Triäthanolamin, 0,1 g Cu-Acetat ad 1000,0 Äthanol) zur Bestimmung von CS_2 in biologischen Flüssigkeiten. Dabei wird CS_2 im Stickstoffstrom aus den angesäuerten sonst nicht vorbehandelten Lösungen in einer etwas umständlichen Apparatur ausgetrieben und in der Reaktionslösung adsorbiert. Die Verfasser geben an, daß noch 2,5 γ CS_2 /10 ml Lösung genau zu erfassen sind. WARNCKE (zit. nach BOBSIEN) benutzte eine ähnliche Lösung, bei der die untere Nachweisgrenze etwa 10 γ CS_2 ist.

Alle diese Reaktionen erschienen uns für unser oben aufgeworfenes Problem noch zu unempfindlich, so daß wir durch Änderungen des Reaktionsgemisches und Vereinfachung der Apparatur versucht haben, die Analyse empfindlicher zu gestalten. Dabei stellte es sich heraus, daß der Ersatz des Dimethylamins durch Piperidin, wie es von DEMANN und ADELSBERGER für CS_2 -Analysen in Kraftstoffen vorgeschlagen wurde, auch für unseren Fall eine merkliche Steigerung in der Empfindlichkeit mit sich brachte. Es bildet sich hier Pentamethyldithiocarbaminsäure und infolge Anwesenheit von Kupferacetat daraus ihr gelb gefärbtes Kupfersalz. Die Farben anderer untersuchter Metallsalze (U, Ni, Ti, Co, Fe, Mn, Cr, Ag, V, Mo) kommen in ihrer Intensität nicht der des Kupfersalzes gleich.



Die freie Dithiocarbaminsäure ist unbeständig, bei Abwesenheit von Cu-Ionen entsteht ihr Piperidinsalz. Das von uns verwendete *Reaktionsgemisch* setzt sich folgendermaßen zusammen: 5 ml Piperidin, 5 ml Triäthanolamin, 0,01 g Kupferacetat ad 1000,0 96%igen Äthanol. Es ist farblos. Beim Vergleich mit den Reaktionsgemischen anderer Autoren kamen wir zu Resultaten, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind.

CS_2 wird mit Luft aus dem Blut ausgetrieben. Dazu gebrauchten wir die in der Abb. 1 dargestellte Apparatur. Das Durchleiten von 1 Liter Luft in 30 min war in allen Fällen ausreichend.

Wesentlich scheint uns, noch darauf hinzuweisen, daß nur frisches oder im Kühlschrank aufgehobenes Blut zur Analyse verwendet werden darf. Nach 1–2 Tagen erfolgt ein scheinbarer Anstieg der CS_2 -Konzentration, wenn man die Proben bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dieser Anstieg wird nicht durch H_2S verursacht, da dieses Gas bei 2 Tage alten Blutproben mit der Methode nach SEIFERT nicht nachgewiesen werden konnte. Erst wenn man das Blut 4 Tage bei Zimmer-

temperatur stehen ließ, war die Prüfung auf H_2S positiv. Im Kühlschrank ($+1-2^\circ\text{C}$) befindliches Untersuchungsmaterial war 4–5 Tage zur CS_2 -Bestimmung brauchbar.

Arbeitsvorschrift. 2–5 ml frisch abgenommenes Venenblut werden mit 2 ml Wasser und 1 ml Äthanol im Gefäß *B* gemischt und zur Herabsetzung der Oberflächenspannung 3 Tropfen Octanol hinzugefügt. In die Absorptionsgefäße *C* kommen je 1,25 ml des oben angegebenen Reaktionsgemisches. Dann wird mit Hilfe einer Auslaufflasche 1 Liter Luft, die zuvor zur Entfernung von H_2S Bleiacetatwatte passiert, innerhalb 15–30 min durch den Apparat geleitet. Nach dieser Zeit wird der Inhalt der beiden Absorptionsgefäße gut gemischt und frühestens nach etwa 15 min gemessen. Die Färbung bleibt mehrere Stunden konstant. Die photometrische Messung erfolgte im Pulfrich-Photometer mit der Lampe HQE 40 und dem Filter S 42 gegen frisches Reaktionsgemisch. Die Schichtdicke betrug 5 cm.

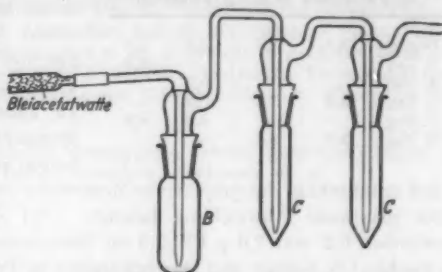


Abb. 1. Absorptionsapparatur. Maßstab 1:4. In *B* befindet sich die zu untersuchende Lösung, in *C* je 1,25 ml Reaktionsgemisch

Tabelle 1. Nach Zupipettieren von CS_2 zu je 2,5 ml verschiedener Reaktionsgemische wurden folgende Werte erhalten und in Prozent-Durchlässigkeit angegeben

CS_2 in %	BÜSING und BOHLÄNDER	McKEE	Das hier angegebene Gemisch
0,3	nicht sicher ablesbar	94 ¹	90
0,7	nicht sicher ablesbar	82	82
1,1	91	72	73
1,4	89	62	63
1,8	86	53	54
2,1	84	44,5	44,5

¹ Starke Streuung der Einzelwerte.

Eichkurve und Meßgenauigkeit. Zur Herstellung von Lösungen bekannter CS_2 -Konzentrationen haben wir 1 Tropfen CS_2 (nochmals destillierte p.a.-Ware) in ein mit Äthanol $\frac{3}{4}$ gefülltes Meßkölbchen eingewogen und dann mit Äthanol zur Marke aufgefüllt. Diese Lösung ist bei gutsitzendem Schliffstopfen mindestens 1 Woche haltbar, wie in Tabelle 2 dargestellt ist. Kautschuk- oder Korkstopfen sind als Verschuß unbrauchbar.

Die so erhaltene Standardstammlösung wurde entsprechend weiter verdünnt. Es kann bis zu 1 ml Äthanol zum farblosen Reaktions-

gemisch hinzugefügt werden, ohne daß sich die Durchlässigkeit ändert. Die Werte für die Eichkurve wurden so gewonnen, daß CS_2 -Lösung zu 2,5 ml Reaktionsgemisch hinzupipettiert wurden.

Tabelle 2. CS_2 in Äthanol (γ/ml), aufbewahrt in einem mit Schliffstopfen verschlossenen 10 ml-Meßkölbchen

Beginn	3,5	3,5	5,2	5,0
2. Tag	—	—	—	4,9
4. Tag	—	—	5,2	—
5. Tag	3,6	3,5	5,2	—
7. Tag	—	—	5,2	4,9
9. Tag	3,6	3,6	—	—

Zur Feststellung der Meßgenauigkeit haben wir der Standardstammlösung Blut zugesetzt und dieses mit CS_2 -freiem Blut verdünnt. Es zeigte sich, daß Mengen von 0,2 γ CS_2 mit zureichender Genauigkeit zu erfassen waren. In Tabelle 3 finden sich einige Beleganalysen. Bei genauem Arbeiten ist der Fehler so klein,

daß er innerhalb des subjektiven Meßfehlers beim Photometrieren liegt. Die maximale Abweichung beträgt $\pm 0,1 \gamma$. Der Meßbereich liegt zwischen 0,2 und 2,0 γ $\text{CS}_2/2,5$ ml Reaktionen. Die Beziehung, die zwischen CS_2 -Gehalt und Durchlässigkeit in Prozent besteht, ist geradlinig. Werden höhere CS_2 -Konzentrationen erwartet, ist die Absorptionsflüssigkeit zu vermehren.

Tabelle 3. Beleganalyse

Je 5 ml Blut wurden mit CS_2 versetzt und der Analyse unterworfen. Zur Ablesung der Ergebnisse haben wir die Eichkurve benutzt, die durch Zupipettieren des CS_2 zur Reaktionslösung erhalten wurde

γCS_2 errechnet	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	1,5	1,5
γCS_2 gefunden	0,2	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,6	0,6	1,4	1,5

Zusammenfassung

Es wird eine Methode zur mikroanalytischen Bestimmung von CS_2 angegeben. Sie basiert auf der Umsetzung des CS_2 mit Piperidin zu Pentamethyldithiocarbaminsäure und nachfolgender photometrischer Messung ihres gelben Kupfersalzes. Es lassen sich 0,2—2,4 γ CS_2 bei einem Fehler von $\pm 0,1 \gamma$ bestimmen.

Literatur

BOBSIEN, K.: Untersuchungen über die Aufnahme und Bindung von Schwefelkohlenstoff an körpereigene Stoffe mit kurzer Bestimmungsmethode. Arch. Gewerbepath. **13**, 193 (1954). — BÜSING, K. H., u. A. BOHLÄNDER: Der Nachweis von freiem und gebundenem Schwefelkohlenstoff im Blut und in den Organen. Arch. f. Hyg. **136**, 460 (1952). — DEMANN, W., u. A. ADELSBERGER: Kolorimetrische Schwefelkohlenstoffbestimmung. Glückauf **75**, 556 (1939). — DEMUS, H.: Beitrag zum Mechanismus der Aufnahme des Schwefelkohlenstoffs beim Einatmen und sein Verbleib im menschlichen Körper. Faserforsch. u. Textiltechn. **4**, 22 (1953). —

FEIGL, F., u. K. WEISSELBERG: Beitrag zur Analytik des Schwefelkohlenstoffs. Z. analyt. Chem. **83**, 93 (1930). — HUNTER, R. W.: The determination of carbon disulfide in blood and urine. J. Industr. Hyg. **22**, 231 (1940). — MCKEE, R. W.: A quantitative microchemical colorimetric determination of carbon disulfide in air, water and biological fluids. J. Industr. Hyg. **23**, 151 (1941). — SEIFERT, P.: Eine Testfleckenmethode zur Bestimmung kleinster Mengen von flüchtigem Schwefel in biologischem Material. Klin. Wschr. **1950**, 754. — TISCHLER, N.: A new microanalytical test to carbon disulfide. Ind. Engng. Chem., Analyt. Edit. **4**, 146 (1932). — TORTSCHLEW, K. S.: Über die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Methylpyridonimid. Gazz. chim. ital. **65**, 317 (1935). — VILES, F. J.: Field determination of carbon disulfide in air. J. Industr. Hyg. **22**, 188 (1940). — ZAHARADNIK, R., V. MANSFELD u. B. SOUČEK: Analytische Verwendung der Reaktion von Histamin und Histidin mit Schwefelkohlenstoff. Pharmazie **10**, 364 (1955).

Dr. W. MASSMANN, Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 40—42

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. V. MÜLLER-HESS)

Eine Methode zur Identifizierung papierchromatographisch isolierter Arzneistoffe*

Von

ERNST VIDIC

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. November 1955)

Die Anwendung papierchromatographischer Methoden auf den Nachweis von Betäubungsmitteln, Analgetics, Weckaminen u. a. stark wirkenden Arzneistoffen in den Harnen suchtverdächtiger Personen hat nicht nur ein erhöhtes Maß an Sicherheit und die erwünschte Vereinfachung der immer schwieriger werdenden Harnanalysen gebracht, sondern darüber hinaus die Trennung mancher Sucht- und Ausweichmittel überhaupt erst ermöglicht. Es sind auf diese Weise Trennungen und Unterscheidungen chemisch nahe verwandter Stoffe möglich geworden, die auf rein chemischem Wege, besonders im Hinblick auf die hier in Frage kommenden geringfügigen Gehalte, nicht durchführbar sind.

Nichtsdestoweniger können in der Praxis der forensischen Harnanalyse bei der Auswertung der Chromatogramme gelegentlich noch erhebliche Unsicherheiten auftreten, die ihre Ursache hauptsächlich in der wachsenden Zahl der mißbräuchlich verwendeten Arzneistoffe haben.

* Nach einem auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Düsseldorf am 26. Juli 1955 gehaltenen Vortrag.

Bei manchen Arzneistoff-Gruppen zeigen die auf den Papierchromatogrammen erscheinenden Flecken vielfach so geringe R_f -Unterschiede, daß infolge der bei Untersuchungen von biologischem Material kaum vermeidbaren Schwankungen dieser Werte, Täuschungsmöglichkeiten nicht auszuschließen sind.

Ein Beispiel hierfür bietet die Gruppe der *Weckamine*, wenn man in diese auch die neuen Mittel 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin („Preludin“ der Fa. Boehringer, Ingelheim), Phenylisopropyldimethylamin (enthalten im „Metrotonin“ der Fa. Temmler) und α -Phenyl (α -piperidyl[2])-essigsäuremethylester („Ritalin“ der Ciba) mit einbezieht. Insbesondere bei Pervitin, Methylpervitin (Metrotonin) und Preludin sind die bei den von JATZKEWITZ² und vom Verfasser⁵ mitgeteilten Verfahren auftretenden R_f -Unterschiede so gering, daß sie fast noch innerhalb der Schwankungsbreiten liegen können. Auch bei den von KAISER und HAAQ³ bekanntgegebenen Ergebnissen der Papierelektrophorese sind Schwierigkeiten bei der Identifizierung zu erwarten.

Zur Unterscheidung der genannten Stoffe voneinander sowie von störenden basischen Arzneistoffen andererseits erschien daher eine schon auf kleinste Substanzmengen (um 10 γ) ansprechende chemische Identifizierungsmethode der papierchromatographisch isolierten Substanzen wünschenswert.

I. Prinzip der Methode

In Analogie zur photometrischen Bestimmung der Analgetica „Cliradon“ (Ciba A. G.) und „Dromoran“ (La Roche A. G.)⁴ wurde gefunden, daß wäßrige Lösungen der untersuchten Amine unter bestimmten Bedingungen schon in kleinsten Konzentrationen mit dem Indicator Bromkresolgrün in Dichlormethan gut lösliche Komplexverbindungen geben, welche beim Zerlegen mit Natronlauge blaue Indicatorlösungen liefern, deren Farbintensität ein Maß für den Amingehalt der Lösung darstellt. Da die in Form der Addukte in die Dichlormethan-Phase übergehenden Anteile der Amine nicht nur von der Natur der Amine stark abhängig sind, sondern auch sehr unterschiedliche Abhängigkeiten vom p_H -Wert der wäßrigen Lösung zeigen, können diese photometrisch genau meßbaren Divergenzen für eine Identifizierung dieser Stoffe nutzbar gemacht werden. Die 2 Unbekannten, nämlich chemische Natur und Menge des Stoffes, können durch Ermittlung zweier, bei verschiedenen p_H -Werten gemessenen Extinktionswerte bestimmt werden.

II. Ermittlung der optimalen Bedingungen für die Identifizierung

Die Feststellung, daß Weckamine mit Bromkresolgrün bei bestimmten p_H -Werten in Dichlormethan gut lösliche Komplexe zu bilden ver-

mögen, wurde zunächst in orientierenden Versuchen für eine direkte Bestimmung der im Harn enthaltenen Ausscheidungsprodukte der Weckamine zu verwerfen gesucht. Ein solches Vorgehen scheiterte jedoch daran, daß die Harne, auch wenn keine Einnahme von Weckaminen oder anderen Arzneistoffen erfolgt war, derart hohe und stark schwankende Leerwerte gaben, daß daneben die sichere Erkennung eines Weckamines oder gar eines Gemisches zweier Amine aussichtslos sein mußte.

Voraussetzung für die Anwendbarkeit des angedeuteten Verfahrens war daher eine möglichst vollständige Abtrennung der die hohen Leerwerte verursachenden biogenen Amine und anderer im Harn enthaltener Störsubstanzen. Für die Trennung der hier vorliegenden sehr geringen Mengen ähnlich reagierender Stoffe kam vor allem die Papierchromatographie in Frage.

Zur Beantwortung der Frage, ob papierchromatographisch eine für den gedachten Zweck ausreichende Isolierung der reinen Weckamine möglich ist, wurde erst, zur Erlangung einer Vergleichsbasis, das Verhalten der reinen wäßrigen Lösungen der Weckamine untersucht. Die Reaktionsbedingungen wurden dabei nach einer Reihe von Versuchen so eingestellt, daß eine ausreichende Empfindlichkeit gewährleistet war. In bezug auf die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse traten anfangs Schwierigkeiten auf. Es konnte aber beobachtet werden, daß die Unregelmäßigkeiten auf Schwankungen in der Temperatur beim Ausschütteln des Bromkresolgrün-Komplexes und auf Unterschiede im Wassergehalt des Dichlormethans zurückzuführen waren. Bei Konstanthaltung aller Bedingungen konnte schließlich eine gute Übereinstimmung der Meßwerte erzielt werden.

Zur Untersuchung der zwischen der Komplexbildung und der Natur des Stoffes sowie dem pH -Wert der Weckaminlösung bestehenden Zusammenhänge hat sich die folgende Arbeitsweise bewährt:

In einem Scheidetrichter wurden 5 ml der Weckaminlösung, enthaltend 10–50 γ des Amins mit 5 ml einer Mischung von 1 Teil Phosphatpufferlösung mit 1 Teil 0,1%iger wäßriger Bromkresolgrünlösung bei bestimmter Temperatur, z. B. 20° vermischt. Nach 10 min wurde mit 30 ml Dichlormethan, welches zuvor bei der gleichen Temperatur durch Schütteln mit Wasser gesättigt worden war, 3 min lang intensiv ausgeschüttelt. Die abgesetzte Dichlormethanphase wurde sodann durch ein kleines (\varnothing 9 cm) grobporiges Faltenfilter, zwecks Zurückhaltung mechanisch mitgerissener Tröpfchen der wäßrigen Phase, in einen Scheidetrichter rasch filtriert und darin einmal mit 10 ml $n/20$ NaOH extrahiert. Die Extinktion der entstandenen Indicatorlösung wurde in der 2 cm-Cuvette mit dem Eppendorf-Photometer bei 578 $\mu\mu$ gemessen.

In dieser Weise wurden die wäßrigen Weckaminlösungen mit 10, 20, 30 und 50 γ der Reinsubstanz* in 5 ml bei verschiedenen, mit den zugesetzten Phosphatpufferlösungen eingestellten p_H -Werten ausgeschüttelt. Die dabei erhaltenen Extinktionswerte sind in Abb. 1 graphisch dargestellt. Der besseren Übersichtlichkeit wegen wurden nur die Werte

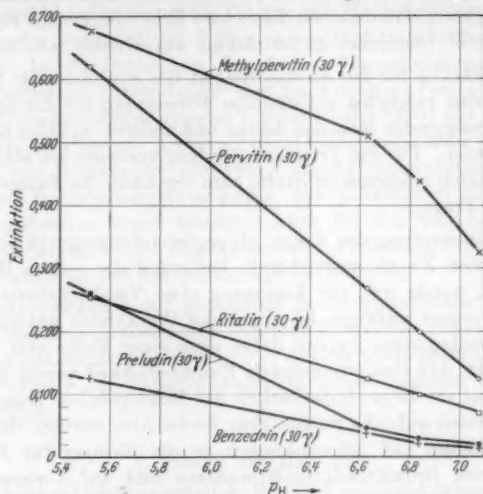


Abb. 1. Abhängigkeit der Extinktionswerte vom p_H der Weckaminlösung

für 30 γ Substanz eingezeichnet. Die Kurven für die anderen Weckamin-gehalte zeigen einen ganz ähnlichen Verlauf.

Die Abb. 1 läßt bedeutende Unterschiede sowohl in der Höhe der den einzelnen Stoffen zugehörigen Extinktionen als auch in den Neigungswinkeln der Kurven erkennen. Insbesondere bei den Aminen, die nahe beieinanderliegende R_f -Werte aufweisen, also bei Pervitin, Methy/pervitin und Preludin erscheinen die im Diagramm sichtbaren Divergenzen für eine Unterscheidung und Erkennung dieser Stoffe sehr geeignet.

Eine für jedes Amin charakteristische Kennzahl kann am günstigsten dadurch gewonnen werden, daß man den Quotienten der bei p_H 5.52 und p_H 6.63 gemessenen Extinktionswerte bildet. Im folgenden werden daher stets die Quotienten $\frac{E_{6.6}}{E_{5.5}}$ gebildet und mit Q bezeichnet. Infolge der mit steigendem p_H abnehmenden Extinktion sind alle Quotienten kleiner als 1.

* Für die freundliche Überlassung der Reinsubstanzen sei den Firmen Temmler-Werke, Hamburg-Neugraben, C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, und Nordmark-Werke G.m.b.H., Hamburg, nochmals bestens gedankt.

Da nicht anzunehmen war, daß die Q -Werte von der Menge des untersuchten Amins unabhängig sein würden, mußten diese Werte auch noch für verschiedene Stoffkonzentrationen unter 50 $\gamma/5$ ml ermittelt werden. Die zur Untersuchung kommende, aus dem Papierchromatogramm herausgelöste Aminmenge ist ja zunächst ebenso wie die chemische Natur

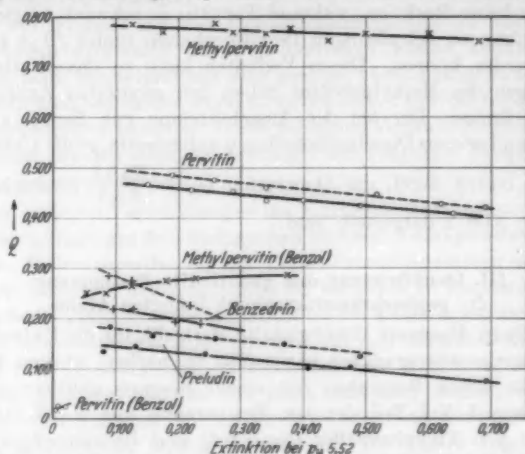


Abb. 2. Abhängigkeit der Extinktionsquotienten von der Menge des Weckamins bzw. von der Extinktion bei $pH = 5,5$

des Amins unbekannt. Zur Identifizierung des Amins muß daher das einem bestimmten Extinktionswert z. B. bei $pH = 5,52$ entsprechende Q in Betracht gezogen werden.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihen ist in Abb. 2 graphisch veranschaulicht. Die mit den reinen Weckaminlösungen ermittelten Q -Werte liegen praktisch auf geraden Linien, aus welchen ersichtlich ist, daß die Kennzahlen Q mit steigender Substanzmenge (entsprechend $E 5,52$) nur mäßige Abnahmen zeigen. Dieser Abfall ist nur beim Benzedrin etwas stärker.

Das Präparat „Ritalin“ wurde in diese Darstellung nicht aufgenommen, da es praktisch gleiche Quotienten ergibt wie Pervitin. Eine Unterscheidung dieser Arzneistoffe ist aber auf papierchromatographischem Wege⁶ durchaus möglich. Der Q -Wert des Ritalins wäre aber z. B. für eine Unterscheidung von „Ticarda“ [1,1-Diphenyl-1-dimethylamino-äthylbutanon-(2)-hydrochlorid mit Suprifen, Farbwerke Hoechst] von Wichtigkeit, da beide Arzneistoffe fast gleiche R_f -Werte besitzen.

Die Sicherheit in der Unterscheidung des Methylpervitins von den anderen Weckaminen (hauptsächlich von Pervitin) kann durch die

zusätzliche Verwendung von *Benzol* als Lösungsmittel für die Bromkresolgrün-Komplexe noch wesentlich erhöht werden. Das Dimethylhomologe gibt nämlich bei den hier in Betracht kommenden p_H -Werten einen gut benzollöslichen Komplex, so daß auch mit *Benzol* erhebliche Extinktionswerte erhalten werden. *Benzedrin* und *Preludin* zeigen demgegenüber praktisch keine Reaktion, während *Pervitin* so schwach reagiert, daß die Extinktionen bei niedrigen Pervitingehalten (unter 30 γ) vernachlässigt werden können. Dieses Verhalten kann zu quantitativen Bestimmungen des Methylpervitins neben den genannten Aminen Verwendung finden. Der bei der Ausschüttelung mit *Benzol* zwischen *Pervitin* und seinem Dimethylhomologen auftretende, große Unterschied wird am besten durch die Quotienten $Q_B = \frac{E_{B\ 5,5}}{E_{5,5}}$ veranschaulicht, welche in Abb. 2 dargestellt sind.

III. Identifizierung und quantitative Bestimmung der papierchromatographisch isolierten Amine

Um die in Abschnitt II entwickelte Methodik für die Untersuchung von Papierchromatogrammen anwendbar zu machen, wurden die Substanzflecke durch Besprühen mit einem Reagens sichtbar gemacht, welches aus 1 Vol.-Teil der zur Bestimmung von $E_{5,5}$ dienenden Mischung von Phosphatpuffer ($p_H = 5,5$) und Bromkresolgrünlösung (1:1) und 1 Vol.-Teil Äthylalkohol bestand (vgl. ⁵). Die Entwicklung des Papierchromatogrammes erfolgte wie in früheren Arbeiten des Verfassers ^{4, 6} angegeben, aufsteigend mit der Oberphase von Butanol-Ameisensäure-Wasser 12:1:7. Die Weckamine enthaltende Flüssigkeit (z. B. *Urin*) wurde nach JATZKEWITZ² mit Amylacetat ausgeschüttelt, wobei jedoch mit Natronlauge alkalisiert wurde (5 Tropfen 30%ige NaOH auf 10 ml *Urin*). Aus dem Amylacetat-Auszug wurde das Amin durch Schütteln mit normaler Salzsäure extrahiert und die Lösung mit der Mikropipette auf die Startlinie aufgetragen. Vor der Sichtbarmachung der Flecken auf dem entwickelten Chromatogramm ist zu beachten, daß für eine ausreichende Verflüchtigung der Ameisensäure aus dem Papierstreifen gesorgt werden muß, was durch etwa 1stündiges Erhitzen auf 60° oder eine Trocknung mit dem Heißlufttrockner und Hängenlassen über Nacht bewirkt werden kann.

Die beim Trocknen des Papierstreifens allmählich in blauer Farbe hervortretenden Substanzflecken wurden genau ausgeschnitten und zerkleinert mit reinem destilliertem Wasser extrahiert. Zunächst wurde etwa 10 min auf dem Wasserbade mit 5 ml Wasser erwärmt, dann nach dem Abgießen des Wassers noch zweimal mit je 3 ml Wasser nachgewaschen und der Auszug schließlich auf 11 ml eingestellt. Je 5 ml des Auszuges wurden mit der Pipette entnommen und in gleicher Weise untersucht wie die Lösungen der Reinpräparate. War außer dem Q -Wert für Dichlormethan noch die Extinktion für die Benzolausschüttelung und daraus

$Q_B = \frac{E_{B, 5,5}}{E_{5,5}}$ zu bestimmen, so wurden die Flecke mit insgesamt 16 ml Wasser extrahiert und dreimal 5 ml dieses Auszuges ausgeschüttelt. (Phosphatpuffer zur Bestimmung von $E_{5,5} = 8,0 \text{ g NaH}_2\text{PO}_4 + 2 \text{ H}_2\text{O}$, Merck 6345, + $2,4 \text{ g Na}_2\text{HPO}_4 + 12 \text{ H}_2\text{O}$, Merck 6573; Phosphatpuffer für $E_{6,6} = 3,37 \text{ g NaH}_2\text{PO}_4 + 2 \text{ H}_2\text{O} + 9,60 \text{ g Na}_2\text{HPO}_4 + 12 \text{ H}_2\text{O}$.)

Bei der Feststellung der Extinktionsquotienten für die aus den Papierchromatogrammen herausgeschnittenen Flecke konnte, angenommen beim Methylpervitin, eine geringe, gleichmäßige Erniedrigung der Quotienten beobachtet werden. In der Abb. 2 sind die für die papierchromatographisch isolierten Amine geltenden Verläufe der Q -Werte voll ausgezogen, die den wäßrigen Lösungen der Präparate entsprechenden Kurven jedoch gestrichelt.

Diese geringen Verschiebungen der Kurvenverläufe haben nichts mit Verunreinigungen aus dem biologischen Material (Urin) gemeinsam. Dies beweisen Reihenversuche, die mit Papierchromatogrammen aus reinen, wäßrigen Lösungen der Weckamine im Vergleich zu weckaminhaltigen Urinproben vorgenommen wurden. In beiden Fällen lagen die Quotienten mit unwesentlichen Abweichungen auf den dargestellten Kurven. Die aus Urin papierchromatographisch isolierten Weckamine waren also stets genügend rein und frei von jenen störenden Stoffen, welche die direkten Bestimmungen im Urin durch Ausschütteln mit Dichlormethan und Bromkresolgrün unmöglich machen. Die tiefere Lage der den Chromatogrammen entsprechenden Kurven hat also ihre Ursache in den gewählten Arbeitsbedingungen.

Die Fehlerstreuungen der Einzelmessungen halten sich wie ersichtlich in solchen Grenzen, daß im Hinblick auf die zwischen den Aminen bestehenden großen Unterschiede in den Q -Werten Zweifel über die Identität der diesen Werten entsprechenden Amine nicht bestehen können.

Die Identifizierung eines Weckamins wird beim vorliegenden Verfahren durch 2 Zahlenwerte gesichert. Durch den R_f - und den Q -Wert. Da der letztere etwas von der Substanzmenge abhängig ist, erfolgt die Identifizierung mit Hilfe des Diagrammes in Abb. 2. Man stellt fest, ob der Q -Wert für die durch $E_{5,5}$ bestimmte Substanzmenge in unmittelbarer Nähe einer der gezeichneten Kurven liegt.

Für die quantitative Bestimmung der Weckamine werden die bei $p_H 5,5$ erhaltenen Extinktionswerte herangezogen. Aus den wie üblich angelegten Eichkurven können die in den markierten Flecken enthaltenen Substanzmengen ermittelt werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Extinktionswerte $^{5/}_{11}$ oder $^{5/}_{16}$ der gesamten Substanz entsprechen (5 ml der Auszüge aus 11 bzw. 16 ml). Bei dem angewandten Ausschüttelungsverfahren ist außerdem noch zu beachten, daß dessen Ausbeute rund 65% beträgt. Will man genauere Werte haben, dann muß

durch mehrfache Ausschüttelung erschöpfend extrahiert werden; der Abdampfrückstand der salzsauren Auszüge wird dann in Alkohol gelöst zur Gänze auf die Startlinie aufgebracht.

Enthält der Urin, oder eine andere biologische Flüssigkeit, 2 Weckamine, deren Flecken im Chromatogramm ineinander übergehen und schwer zu trennen sind, so können Q -Werte erhalten werden, die zwischen 2 Kurven liegen. Besteht eines der Weckamine aus Phenylisopropyl-dimethylamin, so kann dessen Identität unter Mitverwendung von Benzol als Lösungsmittel leicht durch Bildung des Quotienten Q_B festgestellt werden. Die Menge dieses Bestandteiles ergibt sich nach Extraktion mit Benzol durch Extinktionsmessung bei p_H 5,5 (E_B 5,5).

Sind beide Amine mit Hilfe der nach wenigstens zwei verschiedenen Verfahren⁵ bestimmten R_f -Werte oder durch andere Reaktionen (Kristallbildung, Farbreaktionen) identifiziert worden, so kann ihr mengenmäßiges Verhältnis bei gemeinsamer Extraktion der ineinander übergehenden Flecken auf Grund folgender Gleichungen berechnet werden:

$$\begin{aligned} M_1 a_1 + M_2 a_2 &= E_a \\ M_1 b_1 + M_2 b_2 &= E_b \end{aligned}$$

daraus folgt:

$$M_1 = \frac{E_b a_2 - E_a b_2}{b_1 a_2 - a_1 b_2} \quad \text{und} \quad M_2 = \frac{E_a - M_1 a_1}{a_2}$$

Darin sind M_1 und M_2 die Mengen der Amine 1 und 2 in γ .

a_1 und a_2 sind die Faktoren, mit welchen die Aminmenge multipliziert die Extinktion für Dichlormethan bei p_H 5,5 ergibt; sie sind der Eichkurve zu entnehmen (z. B. $M_1 \cdot a_1 = e_1$).

b_1 und b_2 sind die entsprechenden Faktoren für Dichlormethan bei p_H 6,6 — oder auch für Benzol bei p_H 5,5.

E_a = gemessene Gesamttextinktion für Dichlormethan bei p_H 5,5

E_b = gemessene Gesamttextinktion für Dichlormethan bei p_H 6,6
oder Benzol bei p_H 5,5.

IV. Anwendung der Methode

Die beschriebene Methodik hat sich bisher sowohl bei *Urinuntersuchungen süchtiger Personen* als auch bei *toxikologischen Analysen* von Leichenmaterial bewährt. In zahlreichen Fällen konnten 2 Weckamine nebeneinander in Urinproben einwandfrei identifiziert und quantitativ bestimmt werden. Diese Bestimmungen waren u. a. auch in Gegenwart synthetischer Analgetica wie z. B. Polamidon und Tiarda möglich, welche ja selbst mit Bromkresolgrün in Benzol und Dichlormethan gut lösliche Addukte geben. Die gleichzeitige Erfassung dieser Arzneistoffe war nur durch die Zwischenschaltung der Papierchromatographie durchführbar geworden. Auch neben Opiaten, Chinin, Pyrazolonderivaten u. a. Arzneistoffen sind bereits quantitative Bestimmungen von Pervitin, Preludin und Methylpervitin vorgenommen worden.

Die von GIERZT und PFLEGER¹ sowie vom Verfasser⁶ nachgewiesene Entmethylierung von Phenylisopropyl-dimethylamin im menschlichen Kör-

per konnte quantitativ verfolgt werden. Vor allem war es durch die Einschaltung der Benzolausschüttelung möglich, bei Einnahme von Methylpervitin stets Reste dieses Stoffes neben Pervitin sicher nachzuweisen, was forensisch von Bedeutung ist, da Metrotonin nicht den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes unterliegt.

Nach dem für zwei bekannte Amine dargelegten Schema der quantitativen Bestimmungen wurden die aus dem Urin papierchromatographisch isolierten Mengen von Pervitin und seinem Dimethylhomologen ermittelt. Bei einer regelmäßigen Einnahme von 3 Tabletten Metrotonin täglich, und zwar je 1 Tablette morgens, mittags und am späten Nachmittag, wurde gefunden, daß das im Harn auftretende Verhältnis des Methylpervitins zum Pervitin um so mehr zugunsten des Pervitins verschoben war, je größer der Zeitabstand zwischen Tablettenzufuhr und Harnabnahme gewählt wurde. 3 Std nach Einnahme der zweiten Tablette wurden z. B. in 10 ml Urin noch 80 γ Methylpervitin und 23 γ Pervitin, das sind 22,6% beider Amine, dagegen im Morgenharn des nächsten Tages vor der Einnahme des Metrotonins nur mehr 16 γ Methylpervitin und bereits 40 γ Pervitin, entsprechend 71% von der Gesamtmenge beider Amine gefunden. Nach Einnahme von 2 weiteren Tabletten Metrotonin fiel dann der Pervitinanteil in dem 5 Std nach den zweiten Tabletten entnommenen Harn wieder auf 52% ab (76 γ Methylpervitin und 83 γ Pervitin in 10 ml Urin).

Zur Gewinnung eines vollständigen Bildes sollen diese Ausscheidungsversuche unter verschiedenen Bedingungen fortgesetzt werden.

Die Anwendung der Methode auf die renalen Ausscheidungsprodukte bei peroraler Einnahme von Pervitin und Preludin lieferte Extinktionsquotienten, welche mit denjenigen der Modellversuche in bester Übereinstimmung waren. In diesen Fällen wurden somit papierchromatographisch nur die unveränderten Stoffe erfaßt.

Zwecks quantitativer Verfolgung der renalen *Preludin-Ausscheidung* wurde nach einer in einem Zeitabstand von 5 Std erfolgten Einnahme von 2 Tabletten (zu 25 mg) dreimal Urin abgenommen. In dem ersten, 8 Std nach der Einnahme der ersten Tablette (3 Std nach der zweiten Tablette) abgenommenen Urin wurden 3,86 mg = 7,72% der eingenommenen Menge Preludin gefunden. In einer zweiten Urinmenge, 13 Std nach der ersten Tablette, waren 1,90 mg Preludin = 3,80% enthalten und im dritten Urin waren 3 Std nach Einnahme der ersten Tablette nur noch 0,52 mg, entsprechend 1,04% der Ausgangsmenge vorhanden. Insgesamt wurden somit in 23 Std 12,56% des Preludins in unveränderter Form ausgeschieden.

Ein besonderes Beispiel für die Leistungsfähigkeit der Methode bot die Untersuchung eines Süchtigen, in dessen Harn der außergewöhnlich

hohe Gehalt von 22,2 mg-% Ticarda gefunden wurde. Die Identifizierung dieses Arzneistoffes erfolgte chemisch und papierchromatographisch (vgl. ⁵). Auf dem Papierchromatogramm fand sich durch den sehr großen Ticardafleck fast verdeckt ein kleiner auf Weckamine hinweisender Fleck, der nicht mit Sicherheit auszuwerten war. Um die Identifizierung des kleinen Fleckes zu ermöglichen, wurde eine Abtrennung des Ticarda durchgeführt, wobei der Unterschied in dem Verhalten gegen Bromkresolgrün und Benzol verwertet wurde. 10 ml des Urins wurden mit 5 ml Phosphatpuffer p_H 5,5 und 5 ml Bromkresolgrünlösung vermischt und dann durch zweimalige Ausschüttelung mit je 50 ml Benzol die nahezu vollständige Extraktion des Ticarda bewirkt. Preludin, Benzedrin werden unter diesen Bedingungen praktisch nicht entfernt, Pervitin nur zum geringen Teil. Die verbliebene wäßrige Phase wurde mit NaOH alkalisch gemacht, mit Amylacetat ausgeschüttelt, dieses wieder mit n-Salzsäure extrahiert und der salzsaure Auszug papierchromatographisch untersucht. Bei der Analyse des mit Bromkresolgrün markierten Fleckes mit einem R_f -Wert von 0,62 wurde nach dem vorliegenden Verfahren ein auf der Preludinkurve liegender Q -Wert ermittelt. Die Überprüfung mit dem System Dichloräthan-Essigsäure⁵ zeigte ebenfalls den R_f -Wert des Preludins (0,54). Die Menge des Preludins ergab sich zugleich mit der Identifizierung zu 120 γ , entsprechend 1,2 mg-%. *Preludin* konnte demnach neben einem fast 20-fachen *Ticarda*-überschuß einwandfrei nachgewiesen werden.

Bei der toxikologischen Analyse von Leichenteilen nach Schlafmittelvergiftungen konnte wiederholt das dem Vergifteten bei der Krankenhausbehandlung injizierte Pervitin identifiziert werden. Die Q -Werte des isolierten Pervitins entsprachen dabei mit ganz unwesentlichen Abweichungen den Werten der Modellversuche.

Die gestellte Aufgabe einer Identifizierung und quantitativen Bestimmung von Arzneistoffen der erweiterten Weckamingruppe in Papierchromatogrammen konnte somit zufriedenstellend gelöst werden. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß in ähnlicher Weise auch für andere Arzneistoffe exakt meßbare Zahlenwerte zu deren Unterscheidung gefunden werden können.

Zusammenfassung

An dem Beispiel der erweiterten Gruppe der Weckamine (Benzedrin, Pervitin, Phenylisopropyldimethylamin, Preludin und Ritalin) wurde gezeigt, daß die papierchromatographisch aus Urin isolierten Amine bei der Überführung derselben in Addukte mit Bromkresolgrün ein von der Natur des Stoffes und vom p_H -Wert sehr unterschiedliches Verhalten aufweisen. Die Anteile dieser Addukte, die beim Ausschütteln der wäßrigen Auszüge aus den Flecken der Papierchromatogramme mit Dichlor-

methan und Benzol bei bestimmten p_H -Werten in diese Lösungsmittel übergehen, sind für die isolierten Amine charakteristisch. Die papierchromatographische Reinigung gestattete die photometrische Messung der an den reinen Arzneistoff gebundenen Indicatormenge, da die Bestimmungen nicht durch positiv reagierende Verunreinigungen aus dem biologischen Material (hauptsächlich Urin) beeinträchtigt waren.

Aus der Höhe der dem extrahierten Adduktanteil proportionalen Extinktion der Indicatorlösung (nach Zerlegung des Adduktes mit Natronlauge) sowie dem aus 2 Extinktionen für verschiedene p_H -Werte (5,5 und 6,6) gebildeten Extinktionsquotienten war in Beziehung zum R_f -Wert Menge und chemische Natur des Amins bestimmbar.

Mit der angewandten Methodik konnten renal ausgeschiedene Weckamine nebeneinander und neben Analgetics und anderen Arzneistoffen identifiziert und bestimmt werden. Die Ausscheidung von Preludin mit dem Harn konnte quantitativ verfolgt und die Entmethylierung von Phenylisopropyl dimethylamin bei der renalen Ausscheidung im menschlichen Körper quantitativ bestimmt werden.

Literatur

- ¹GIERTZ, H., u. K. PFLEGER: Klin. Wschr. 1955, 284. — ²JATZKEWITZ, H.: Hoppe-Seylers Z. 292, 94 (1953). — ³KAISER, H., u. T. HAAG: Dtsch. Apotheker-Ztg 1954, 1256. — ⁴VIDIC, E.: Arzneimittel-Forsch. 3, 428 (1953). — ⁵VIDIC, E.: Arzneimittel-Forsch. 5, 291 (1955). — ⁶VIDIC, E.: Arzneimittel-Forsch. 6, 26 (1956).

Privatdozent Dr. ERNST VIDIC, Berlin-Zehlendorf, Riemerstr. 50

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg (Chefarzt: Prof. Dr. H. BANSI), und dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. E. FRITZ)

Grundlagen und Ergebnisse der enzymatischen Äthylalkoholbestimmung

Von

H. REDETZKI und K. JOHANNISMEIER

(Eingegangen am 21. Oktober 1955)

O. WARBURG fand, daß Co-Zymase (Diphosphopyridinnucleotid, DPN) beim Wechsel von der oxydierten zur reduzierten Form eine Absorptionsbande im UV-Bereich (Maximum 340 $m\mu$) erhält. Diese Beobachtung führte zur Entwicklung des „optischen Testes“, der eine spektrophotometrische Meßmethode enzymatischer Reaktionsabläufe

darstellt. Entsprechend der Funktion des DPN als Wasserstoffdonator oder -acceptor werden dabei Extinktionsänderungen gemessen, die stöchiometrisch dem Substratumsatz entsprechen.

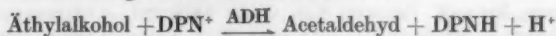
Der optische Test hat in einfacher oder kombinierter Form (Kopplung zweier Reaktionen) zur Isolierung einer Reihe von Enzymen geführt. Er läßt sich auch zur quantitativen Bestimmung eines Substrates verwenden, wenn ein DPN-Überschuß besteht und eine Gleichgewichtslage gegeben ist, die den Reaktionsablauf in einer Richtung begünstigt.

1951 wurden in Schweden von BONNICHSEN u. THEORELL und in Deutschland von BÜCHER und REDETZKI unabhängig voneinander zwei enzymatische Äthylalkoholbestimmungen entwickelt, die sich in unterschiedlicher Anordnung der Hefe- (NEGELEIN u. WULFF; RACKER) oder der Leber-Alkoholdehydrogenase [ADH] (BONNICHSEN u. WASSEN; BONNICHSEN) bedienen.

Im folgenden werden die theoretischen Grundlagen, die Methoden und die mit ihnen bisher gewonnenen Ergebnisse beschrieben.

A. Theoretische Grundlagen

Die Bestimmung basiert auf der Reaktion:



Das Gleichgewicht ist im neutralen Milieu stark linksbetont. Die Umkehr des Reaktionsablaufs wird durch Verwendung eines Aldehydfängers (Semicarbacid) und Verschiebung des p_H zum Alkalischen erreicht. Die letztere Beziehung erklärt sich aus der Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten von der H-Ionenkonzentration (RACKER):

$$k = \frac{[\text{Acetaldehyd}] [\text{DPNH}] [\text{H}^+]}{[\text{Alkohol}] [\text{DPN}^+]}$$

Die Apoenzyme sind Zinkproteide (VALEE u. HOCH) mit einem Mol.-Gew. von 150000 (Hefe-ADH) und 73000 (Leber-ADH). Hefe-ADH besitzt 4, Leber-ADH 2 Haftstellen zur DPN-Bindung. Die maximale „turn over-Zahl“, definiert als Anzahl der je Minute an einer katalytisch aktiven Haftstelle ablaufenden Reaktionen, beträgt 6700 für Hefe-ADH bei p_H 7,9 und 90 für Leber-ADH bei p_H 8,2 (THEORELL u. BONNICHSEN; HAYES u. VELICK).

Tabelle I. *Michaelis-Konstanten* (Zusammengestellt nach NEGELEIN u. WULFF, HAYES u. VELICK und THEORELL u. BONNICHSEN)

	Hefe-ADH	Leber-ADH
Äthylalkohol	$1,8 \cdot 10^{-2}$ (p_H 7,9)	$5,4 \cdot 10^{-4}$ (p_H 8,2)
Acetaldehyd	$1,1 \cdot 10^{-4}$ (p_H 7,9)	$1,2 \cdot 10^{-4}$ (p_H 7,0)
DPN ^{ox}	$1,7 \cdot 10^{-6}$ (p_H 7,9)	$1,3 \cdot 10^{-6}$ (p_H 7,0)
DPN ^{red}	$2,3 \cdot 10^{-6}$ (p_H 7,9)	$1,2 \cdot 10^{-6}$ (p_H 7,0)

Die Beziehungen der Reaktionsteilnehmer zum Enzym sind aus den Michaelis-Konstanten zu erkennen. Sie stellen Affinitätskonstanten dar und geben die molare Konzentration an, bei der die Hälfte des Enzyms mit Substrat abgesättigt ist.

B. Methoden

1. Verfahren von BONNICHSEN und THEORELL (1951). Einwiegen des Blutes in einen 2 ml fassenden Destillierkolben. Destillation (Mikroapparat, Luftbad 150°C) und Nachdestillation zur quantitativen Überführung mit 1–2 ml Wasser. Auffangkolben vorher und nachher wiegen. Ansatz in einer Meßzuvette ($d = 1$ cm). Zugabe von 0,08 ml DPN-Lösung, Ergänzung des Volumens auf 3,2 ml mit Glykokoll-Semicarbacid-Pufferlösung (p_H 9,2). Auslösung der Reaktion mit 0,04 ml Leber-ADH-Lösung. Messen der Extinktionszunahme nach exakt 30 min. Ablesung der Alkoholkonzentration an Hand einer Eichkurve.

Das Verfahren beruht auf einer Messung der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Reaktionsendwert wird dabei nicht erreicht. In einer späteren Mitteilung (1954) beschreiben BRINK, BONNICHSEN und THEORELL eine Modifikation der Methode, durch die sie zu einer Endwertmessung gelangen und gleichzeitig die Empfindlichkeit steigern. Dabei wird das p_H weiter ins Alkalische verlegt und die DPN- sowie die Enzymkonzentration erhöht. Zu 3,0 ml der aus Glykokollpuffer, Semicarbacid, DPN und ADH zusammengesetzten Testlösung werden 0,05 ml der alkoholhaltigen Lösung gegeben und nach 60 min Reaktionszeit bei Zimmertemperatur die Extinktionszunahme gemessen. (Die Veröffentlichung beschränkt sich auf Untersuchungen mit Alkohol-Eichlösungen. Eine Anordnung zur Analyse von Blut oder anderem biologischen Material wird nicht mitgeteilt.)

2. Verfahren nach BÜCHER und REDETZKI (1951). Enteiweißung von 0,5 ml Vollblut oder Serum mit 2,0 ml 3,4 %iger Perchlorsäure. Nach Abzentrifugieren (10 min/3000 U/min) Zugabe von 0,1 ml Überstand zu 4,8 ml Pyrophosphat-Semicarbacidpuffer (p_H 8,6) und 0,1 ml DPN-Lösung. Auslösung der Reaktion mit 0,02 ml Hefe-ADH-Lösung. Messen der Extinktionszunahme nach etwa 60 min Reaktionszeit bei Zimmertemperatur. Ablesung der Alkoholkonzentration an Hand einer Eichkurve.

Das Verfahren beruht auf der Messung des Reaktionsendwertes. Die Enteiweißung mit Perchlorsäure gestattet Vollblut- und Serumuntersuchungen. Der Na-Fluorid-Zusatz handelsüblicher Venülen (0,01 g/ml) stört die Bestimmung nicht. Harn und Liquor können dem Bestimmungsansatz direkt zugegeben werden.

Zur Messung eignet sich jedes lichtelektrische Spektrophotometer, das Absorptionsmessungen im UV-Bereich ermöglicht. Die größte spezifische Extinktion wird entsprechend dem Absorptionsspektrum des DPN bei 340 m μ erhalten, bei 366 m μ (Quecksilberdampflinie) ist sie um 43,5 % niedriger.

Tabelle 2. Zusammensetzung der Reaktionslösungen

Substanzen	BONNICHSEN u. THEORELL (Originalverfahren)	BÜCHER und REDETZKI	BRINK, BONNICHSEN u. THEORELL (Modifikation)
Puffer	Glykokoll-NaCl 0,039 mol	Pyrophosphat 0,072 mol	Glykokoll-NaCl 0,084 mol
Semicarbacid . .	0,009 mol	0,072 mol	0,005 mol
DPN	$3,72 \cdot 10^{-4}$ mol	$5,0 \cdot 10^{-4}$ mol	$5,0 \cdot 10^{-4}$ mol
ADH	9,9 γ Protein/ml	12 γ Protein/ml	65,0 γ Protein/ml
p_H	9,2	8,6	9,6

Empfindlichkeit und Fehlerbreite der Methoden

Bei Festlegung einer Extinktionszunahme von $\lg \frac{I_0}{I} = 0,030$ als untere Grenze des Meßbereiches ($d = 1$ cm) ergeben sich folgende Mindestkonzentrationen im Ansatz:

BONNICHSEN u. THEORELL	2,42 γ Alkohol = 0,746 γ /ml Testlösung
BÜCHER u. REDETZKI	1,33 γ Alkohol = 0,264 γ /ml Testlösung
Modifikation BRINK, BONNICHSEN u. THEORELL	0,91 γ Alkohol = 0,299 γ /ml Testlösung

Die Berechnung bezieht sich auf Messungen bei 340 $m\mu$. Die geringere Empfindlichkeit des Originalverfahrens von BONNICHSEN und THEORELL erklärt sich aus der Tatsache, daß nicht der Reaktionsendwert, sondern der Umsatz nach 30 min gemessen wird. Von theoretischem Interesse ist, daß die Reaktion im alkalischen Milieu auch bei Verwendung eines Aldehydfängers nicht den über das LAMBERT-BEERSche Gesetz zu errechnenden Endwert erreicht. Der Meßwert liegt bei Hefe-ADH 14%, bei Pferdeleber-ADH 33,4% niedriger. Dies erklärt die geringen Unterschiede in der Empfindlichkeit beider Endwertmethoden.

Die oberen Nachweisgrenze ist von der DPN-Konzentration abhängig. In dem Hefe-ADH-Verfahren stellt die Eichkurve nur bis zum Bereich von etwa 1,8‰ (7,2 γ Alkohol/ml Test) eine Gerade dar und fällt in den höheren Konzentrationsbereichen allmählich ab. Dieser Effekt beruht auf der Verringerung der DPN-Reserve. Der lineare Bereich der Eichkurve kann durch Erhöhung der DPN-Konzentration erweitert werden. Bei Blutalkoholwerten über 3‰ empfiehlt es sich, den Ansatz mit 0,05 ml des Überstandes der Enteiweißung zu wiederholen. Für die routinemäßige Alkoholbestimmung wird vorgeschlagen, 0,5 ml Blut in 4,0 ml Perchlorsäure zu enteiweißen [KLEIN (a)]. Alle praktisch interessierenden Blutalkoholkonzentrationen werden damit direkt erfaßt und liegen bis zu 3‰ im gradlinigen Bereich der Eichkurve.

Die Fehlerbreite (σ) der Leber-ADH-Methode liegt im Konzentrationsbereich von 1,5‰ bei $\pm 4\%$, in dem Verfahren mit Hefe-ADH im Konzentrationsbereich von 0,9‰ bei 1,2%.

Die Spezifität

Leber- und Hefe-ADH sind Enzyme mit ausgesprochener Gruppenspezifität. Sie entwickeln ihre größte Affinität gegenüber Äthylalkohol. Während Methylalkohol nicht oxydiert wird, reagieren die primären, gradkettigen Alkohole mit 2—4 Kohlenstoffatomen bei zunehmender Kettenlänge in abnehmendem Umfang. Bei hohem Fermenteinsatz werden neben iso-Propylalkohol in gerade noch meßbarem Ausmaß einzelne sekundäre Alkohole oxydiert. Der giftige, unphysiologische

Allylalkohol reagiert als einzige Ausnahme in gleicher Weise wie Äthylalkohol mit dem Enzym. Die Spezifität des Hefeenzym ist in quantitativer Beziehung eingehend untersucht worden (DOTZAUER, REDETZKI, JOHANNISMEIER u. BÜCHER; BARRON u. LEVINE). Bei der Leber-ADH scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen (THEOBELL u. BONNICHSEN). Mit dem letzteren Enzym reagiert außerdem noch Vitamin A (BLISS) und Glycerin (HOLZER). Die „scheinbare“ Reaktion des Essigsäureäthylesters beruht auf einer Esterspaltung, die beim Einatmen derartiger Dämpfe schon im Blut erfolgt, aber auch im alkalischen p_H des Ansatzes ablaufen kann. Bestimmt wird der freigesetzte Äthylalkohol [KLEIN (c)].

Bei der enzymatischen Untersuchung von „Nüchternblut“ läßt sich keine DPN-Hydrierung nachweisen. Unter den Bedingungen der Analyse ist somit ein Interferieren der angeführten Substanzen ausgeschlossen. Mit einer variierten Methodik¹, die eine etwa hundertfache Erhöhung des Substrateinsatzes gegenüber der Routinemethode gestattet, finden wir einen Nüchternalkoholgehalt von etwa 0,0015 $\frac{g}{100}$.

Anwendung

Die enzymatische Alkoholbestimmung mit Hefe-ADH ist von allen gerichtsmedizinischen Instituten aufgenommen worden. Sie wird bisher vorwiegend als Kontrollmethode zum Widmark-Verfahren verwendet und verhindert ein Fehlurteil, das sich aus den bekannten Störungsmöglichkeiten ergeben kann. In einigen Bundesländern ist sie als zusätzliches Untersuchungsverfahren obligatorisch geworden. In einem vom Bundesgesundheitsamt für das Justiz- und Verkehrsministerium erstatteten Gutachten vom 1. 3. 55 (BOEGMANN) wird den Landesjustizverwaltungen „empfohlen“, die ADH-Methode neben der Widmark-Methode zur Pflichtuntersuchung zu machen.

Bei der Blutanalyse besteht eine Übereinstimmung der Widmark- und ADH-Werte, sofern die entnommenen Proben innerhalb weniger Tage untersucht werden. Die beobachtete Streuung ist in der Fehlerbreite beider Methoden begründet und darf nach unseren Erfahrungen 5% nicht überschreiten (REDETZKI u. JOHANNISMEIER). Im Blutalkoholbereich unter 0,1 $\frac{g}{100}$ macht sich eine geringe Differenz bemerkbar, die durch die „Restreduktion“ der Bichromatmethode erklärt wird [LAVES, (a)]. Nach einem zusammenfassenden Bericht aus dem gerichtsmmedizinischen Institut Heidelberg über 937 Blutalkoholbestimmungen nach WIDMARK und ADH wurde in 19 Fällen eine Differenz der Analyseergebnisse festgestellt, von denen 15 auf methodischen Fehlern beruhten, während in 4 Fällen keine Erklärung gefunden wurde [KLEIN, (b)].

¹ Noch nicht veröffentlicht.

Über ihre Verwendung als Kontrollverfahren hinaus ist die ADH-Methode bei der Untersuchung von unsachgemäß gelagerten, erst spät zur Analyse kommenden Bluten und Leichenmaterial der Widmark-Methode unbedingt überlegen. Mit ihrer Hilfe konnte auch die Alkoholneubildung unter Fäulnisbedingungen nachgewiesen werden (REDETZKI, JOHANNISMEIER u. DOTZAUER; BONNICHSEN, HALSTRØM, MØLLER u. THEROELL). Die bisher notwendige Korrektur des Blutalkoholspiegels bei Diabetikern wegen einer möglichen acidotischen Stoffwechsellaage zur Zeit der Blutentnahme erübrigt sich durch die ADH-Bestimmung (PAULUS).

Neben der forensischen Blutalkoholbestimmung ist die ADH-Methode bevorzugt zur Bearbeitung wissenschaftlicher Probleme des Alkoholabbaues in Beziehung zu intermediären Stoffwechselreaktionen (JOHANNISMEIER, REDETZKI u. PFLEIDERER; STUHLFAUTH, ENGELHARDT-GOLKEL u. SCHAFFRY) und der Wechselwirkung zwischen Cortison und Alkohol verwandt worden [LAVES (b)].

Die ADH-Methode kann heute als das Analysenverfahren mit dem größten Sicherheitswert angesehen werden.

Literatur

- BARRON, E., and S. LEVINE: Arch. of Biochem. a. Biophysics **41**, 175 (1952). — BLISS, A.: Biol. Bull. **97**, 221 (1949). — BONNICHSEN, R.: Acta chem. scand. (Copenh.) **4**, 715 (1950). — BONNICHSEN, R., and H. THEORELL: Scand. J. Clin. a. Labor. Invest. **3**, 58 (1951). — BONNICHSEN, R., and A. WASSER: Arch. of Biochem. **18**, 361 (1948). — BONNICHSEN, R., F. HALSTRØM, K. MØLLER and H. THEORELL: (a) Acta pharmacol. (Kopenh.) **9**, 352 (1953). — (b) Acta pharmacol. (Kopenh.) **10**, 101 (1954). — BORGMANN, W.: Blutalkohol bei Verkehrsstraftaten. Bielefeld: Kirschbaum 1955. — BRINK, G., R. BONNICHSEN and H. THEORELL: Acta pharmacol. (Kopenh.) **10**, 223 (1954). — BÜCHER, TH., u. H. REDETZKI: Klin. Wschr. **1951**, 615. — DOTZAUER, G., H. REDETZKI, K. JOHANNISMEIER u. TH. BÜCHER: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **41**, 15 (1952). — HAYES, J., and S. VELICK: J. of Biol. Chem. **207**, 225 (1954). — HOLZER, H.: Klin. Wschr. **1955**, 1006. — JOHANNISMEIER, K., H. REDETZKI u. G. PFLEIDERER: Klin. Wschr. **1954**, 560. — KLEIN, H.: (a) Kongr. Dtsch. Ges. für Gerichtl. Med., Bonn, 1953. — (b) Die Medizinische **45**, 173 (1955). — (c) Klin. Wschr. **1955**, 590. — LAVES, W.: (a) Kongr. Dtsch. Ges. für Gerichtl. Med., Bonn, 1953. — (b) Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **222**, 482 (1954). — NEGELEIN, E., u. H. WULFF: Biochem. Z. **293**, 351 (1937). — PAULUS, W., u. H. MALLACH: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1045. — RACKER, E.: J. of Biol. Chem. **184**, 313 (1950). — REDETZKI, H., u. K. JOHANNISMEIER: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 157. — REDETZKI, H., K. JOHANNISMEIER u. G. DOTZAUER: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **41**, 424 (1952). — STUHLFAUTH, K., A. ENGELHARDT-GOLKEL u. J. SCHAFFRY: Klin. Wschr. **1955**, 888. — THEORELL, H., and R. BONNICHSEN: Acta chem. scand. (Copenh.) **5**, 1105 (1951). — VALEE, B., and F. HOCH: J. Amer. Chem. Soc. **77**, 821 (1955). — WARBURG, O., u. W. CHRISTIAN: Biochem. Z. **287**, 291 (1936).

Dr. med. HELMUT REDETZKI, I. Med. Abt. des Krankenhauses St. Georg,
Hamburg, Lohmühlenstraße

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte I, II bzw. III hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HEITZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); bei Wochenzeitschriften wird die Jahreszahl mit der Angabe des betreffenden Halbjahres in römischen Ziffern vorangestellt, dann folgt die Seitenzahl; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „Periodica medica“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursiv*druck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (*Petit*) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahrenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Eugen Bleuler

Lehrbuch der Psychiatrie

Neunte Auflage. Umgearbeitet von **Manfred Bleuler**, Zürich, unter Mitwirkung von J. Berze, Wien, R. Hess, Zürich, F. Meggendorfer, Erlangen, S. Scheidegger, Basel, W. Villinger, Marburg/Lahn. Mit 86 Abbildungen. XII, 583 Seiten Gr.-8°. 1955. Ganzleinen DM 48.—

Inhaltsübersicht: Allgemeiner Teil. A. Die Entwicklung der Persönlichkeit und ihrer Störungen. I. Welche Seiten der Persönlichkeit sind von der persönlichen Erfahrung besonders abhängig? II. Gesetzmäßigkeiten des Zusammenspiels zwischen persönlicher Erfahrung und Entwicklung. III. Welche lebensgeschichtlichen Einflüsse haben eine besonders bedeutsame persönlichkeitsprägende Kraft? IV. Wie sind die skizzierten Kenntnisse über die persönliche Entwicklung gewonnen worden? — B. Psychologische Wegleitung und allgemeine Psychopathologie, an Hand der einzelnen psychischen Funktionen. I. Bewußtes und unbewußtes psychisches Leben. II. Allgemeines über einzelne psychische Funktionen. Ihre fehlende Selbständigkeit. III. Die zentripetalen Funktionen. IV. Begriffe. V. Denken. VI. Gedächtnis. VII. Orientierung. VIII. Affektivität. IX. Aufmerksamkeit. X. Suggestion und Suggestibilität. XI. Die Persönlichkeit, das Ich. XII. Die zentrifugalen Funktionen. — C. Die Körperbefunde in der Psychiatrie. I. Psyche, Körper und Hirn. II. Bedeutung der Körperbefunde. III. In der Psychiatrie besonders häufige Körperbefunde. — D. Einteilung der Geistesstörungen. I. Überwindung der älteren Versuche, ein „System der Geisteskrankheiten“ aufzustellen. II. Zustandsbilder und Syndrome. III. Die Grundformen psychischer Erkrankungen. — E. Verlauf der psychischen Störungen. — F. Grenzen des „Irreseins“. — G. Die psychiatrische Untersuchung. I. Grundsätzliches. II. Psychodiagnostische Testverfahren. III. Differentialdiagnostische Bedeutung psychopathologischer Befunde. — H. Ursachen der psychischen Störungen. — J. Vorbeugung und Behandlung. I. Vorbeugung. II. Psychotherapie. III. Die modernen „großen“, kurmäßig durchgeführten, somatischen Behandlungsverfahren in der Psychiatrie. IV. Arzneimittel in der Psychiatrie. V. Psychochirurgie. VI. Psychiatrische Krankenhausbehandlung. VII. Verschiedene weitere therapeutische Fragen. — **Spezieller Teil.** A. Geistesstörungen in engem Zusammenhang mit Körperkrankheiten. I. Einleitung: Die Grundformen psychischen Krankseins bei Körperkrankheiten. II. Alterspsychosen (seniles und präseniles Irresein). III. Syphilitische Psychosen. IV. Psychische Störungen bei anderen Hirnkrankheiten. V. Hirnschädigungen durch äußere Gewalt. VI. Alkoholvergiftungen. VII. Andere Vergiftungen. VIII. Endokrine Erkrankungen. IX. Stoffwechselvergiftungen. X. Epilepsien (Krampfkrankheiten). — B. Die „endogenen“ Geistesstörungen. I. Schizophrenien (Dementia praecox). II. Manisch-depressives Kranksein (Gruppe der Affektpsychosen). — C. Krankhafte Reaktionen („psychoreaktive“ oder „psychogene“ Störungen). I. Allgemeines. II. Die Wahnbildungen. III. Krankhafte Reaktionen vornehmlich thymopsychischer (affektiver) Art. IV. Zwangsneurosen. V. Neurasthenisches Syndrom. VI. Krankhafte Reaktionen mit vorwiegend körperlichem Ausdruck. VII. Hysterische Syndrome. „Die Hysterie“. VIII. Ursächlich umschriebene psychoreaktive Krankheitsbilder. — D. Persönlichkeitsstörungen in Beziehung zu angeborenen Persönlichkeitsvarianten. I. Psychopathien (Psychopathische Persönlichkeiten). II. Oligophrenien (angeborene und erworbene Schwachsinnszustände). — **Das Notwendige aus der gerichtlichen Psychiatrie:** A. Strafrecht. — B. Bürgerliches Recht. Zivilrecht. — C. Die Gutachtentätigkeit. — D. Forensische Bedeutung der einzelnen Krankheiten. — Sachverzeichnis. — Erklärung der griechischen Ausdrücke.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

